
**De toekomst van het
Rijksvaccinatieprogramma: naar
een programma voor alle leeftijden**





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Advies over de toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma
Uw kenmerk : GZB/GZ 2.108/780
Ons kenmerk : U-083/HH/db/693-Z2
Bijlagen : 1
Datum : 7 maart 2007

Geachte minister,

Met veel genoegen bied ik u het advies 'De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden' aan. Het advies is beoordeeld door de beraadsgroepen Infectie & Immuniteit, Geneeskunde, en Ethiek & Recht.

In het advies wordt een analyse gegeven van de effectiviteit van het programma tot nog toe en worden wetenschappelijke ontwikkelingen in de immunologie, de vaccinologie en de communicatiewetenschappen gesignaleerd die voor de toekomst van het programma relevant zijn. Verder wordt een beoordelingskader voorgesteld met criteria voor opname van vaccinaties in publieke programma's. Een dergelijk beoordelingskader - analoog aan de criteria van Wilson en Jungner voor screening - was nog niet voorhanden, nationaal noch internationaal. Het is onlangs gepresenteerd aan de *Federation of European Academies of Medicine* en is daar positief ontvangen.

De commissie constateert dat het gesprek met en de voorlichting aan ouders over vaccinatie veel kennis en complexe vaardigheden vereist. Net als de commissie acht ik (bij)scholing in de vaccinologie en in gespreks- en voorlichtingskundige vaardigheden van groot belang. Daaraan zou dus structureel aandacht besteed moeten worden in de opleidingen voor verpleegkundigen, basisartsen, artsen in de jeugdgezondheidszorg, huisartsen, kinderartsen en internisten. Tot slot vestig ik uw aandacht op de aanbevelingen van de commissie voor monitoring van en onderzoek naar de vaccinatiebereidheid.

Hoogachtend,

Prof. dr. J.A. Knottnerus

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 66 25
E-mail: h.houweling@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl

De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2007/02, Den Haag, 7 maart 2007

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een onafhankelijk wetenschappelijk adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit. De raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). INAHTA bevordert de uitwisseling en samenwerking tussen de leden van het netwerk.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/02.

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands. The future of the national immunisation programme: towards a programme for all age groups. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2007; publication no. 2007/02.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-637-2

Inhoud

Samenvatting 11

Executive summary 19

1 Inleiding 27

1.1 Adviesvragen 27

1.2 Commissie en werkwijze 29

1.3 Leeswijzer 30

Deel I: Kennis 31

2 Ontwikkelingen in het programma 33

2.1 Ontstaan van het huidige programma 33

2.2 Veranderingen in uitvoering en vaccinproductie 39

2.3 Wisselingen in vaccinatiegraad 42

2.4 Effecten op sterfte en ziekte 47

2.5 Bewaken van de veiligheid 55

2.6 Keuze van doelgroepen 58

2.7 Internationale samenwerking 62

2.8 Conclusie 63

3	Recente immunologische kennis	67
3.1	Vroege vaccinontwikkeling	67
3.2	Interactie tussen afweersystemen	71
3.3	Mogelijke invloed van vaccinatie op allergie	74
3.4	Mogelijke invloed op de rijping van het afweersysteem	77
3.5	Startleeftijd voor vaccinatie	80
3.6	Hoeveelheid vaccinaties	83
3.7	Conclusie	83

4	Recente inzichten over voorlichting en communicatie	87
4.1	Toenemend belang van goede informatievoorziening	87
4.2	Invloeden op de vaccinatiebereidheid	89
4.3	Voorlichtingskundige interventies	95
4.4	Conclusie	101

Deel II: Kader 105

5	Doelstellingen	107
5.1	Hoofddoel van het RVP	107
5.2	Drie strategieën	108
5.3	Keuze van doelgroepen	110
5.4	Conclusie	114

6	Beoordelingscriteria	117
6.1	Oordelen over vaccinatie in een bepaalde groep	117
6.2	Zeven criteria	118
6.3	Conclusie	126

Deel III: Keuze 127

7	Nieuwe mogelijkheden	129
7.1	Nieuwe stappen in de ontwikkeling van vaccins	129
7.2	Verwachtingen over nieuwe vaccins	137
7.3	Conclusie	140

8	Invulling van het programma	143
8.1	Overzicht van bestaande en mogelijke nieuwe vaccinaties	143
8.2	Beoordeling van de huidige vaccinaties	144

8.3	Beoordeling van nieuwe vaccinaties	150
8.4	Conclusie	160
9	Aanbevelingen voor de uitvoering	161
9.1	Handhaven van vertrouwen	161
9.2	Omgaan met botsende belangen	162
9.3	Bewaken van effectiviteit en veiligheid	164
9.4	Gericht onderzoek mogelijk maken	165
9.5	Stimuleren van (bij)scholing	167
	Literatuur	169
	Bijlagen	179
A	De Adviesaanvraag	181
B	De Commissie en geraadpleegde deskundigen	183
C	Tabellen	187

Samenvatting

Het is een goed moment om na te denken over de toekomst van het RVP

Sinds 1957 worden Nederlandse kinderen gevaccineerd tegen infectieziekten. Dat gebeurt in het kader van het zogenoemde Rijksvaccinatieprogramma (RVP), dat vooral wordt uitgevoerd door de consultatiebureaus voor zuigelingen en kleuters. Daarmee wordt jaarlijks een grote ziektelast voorkomen, en ook sterfte. Het programma begon met vaccinaties tegen difterie, kinkhoest, tetanus en polio. Later zijn vaccinaties toegevoegd tegen mazelen, rodehond, bof, hepatitis B, infecties met *Haemophilus influenzae* type b, meningokokken C en pneumokokken.

Sinds 2005 is de aansturing van het vaccinatieprogramma de verantwoordelijkheid van het Centrum voor Infectieziektebestrijding (CIb), bij het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Het Nederlands Vaccin Instituut (NVI) produceert of koopt de vaccins. In dit geheel heeft de Gezondheidsraad een adviserende taak. De raad inventariseert en beoordeelt de wetenschappelijke kennis over vaccinatie, en doet op basis daarvan aanbevelingen voor de inhoud en de samenstelling van het RVP.

Na vijftig jaar is dit een goed moment om het huidige pakket nauwkeurig onder de loep te nemen, en vooruit te kijken naar de komende jaren. De epidemiologische en wetenschappelijke ontwikkelingen staan immers niet stil. In de

afgelopen jaren zijn bijvoorbeeld verschillende nieuwe vaccins beschikbaar gekomen. Dat roept een aantal belangrijke vragen op.

Is het wenselijk om alle inentingën uit het huidige pakket te handhaven? Welke vaccinaties kunnen voor de toekomst overwogen worden? Om die vragen te beantwoorden is eerst een terugblik nuttig. Wat zijn tot nu toe de resultaten geweest van het programma? Ook een beoordelingskader is gewenst. Op welke gronden zou eigenlijk besloten moeten worden over opname in het RVP? Dat vraagt om een heldere set criteria. Daarmee kunnen vervolgens de keuzes en prioriteiten voor de toekomst van het RVP helder gemotiveerd worden.

Het RVP voorkomt veel ziekte en sterfte

Het RVP levert een zeer belangrijke bijdrage aan het voorkómen van sterfte en ziekte onder kinderen. Door de invoering van algemene vaccinatie werden kinderverlamming, difterie, ziekte door *Haemophilus influenzae* type b en meningokokken C als doodsoorzaak goeddeels weggenomen. Van de recent ingevoerde vaccinatie tegen pneumokokken wordt eveneens een aanzienlijk effect op de sterfte verwacht.

Ook op ziekte is de invloed van het RVP onmiskenbaar. Na invoering van algemene vaccinatie hebben zich alleen nog beperkte epidemieën van polio voorgedaan in gemeenschappen van niet-gevaccineerde bevindelijk gereformeerden. Difterie en tetanus zijn vrijwel uit Nederland verdwenen. Sinds de invoering van de algemene vaccinatie komt ook mazelen in Nederland bijna niet meer voor. Het aantal ziekenhuisopnamen in verband met congenitaal rubellasyndroom daalde van 40 in 1980 tot minder dan één per jaar na 1987. Ook de vaccinatie tegen bof, eveneens in 1987 ingevoerd, is zeer succesvol. Daarvóór werden per jaar 300-800 kinderen met bofmeningitis in een ziekenhuis opgenomen. Dat is nu nog slechts sporadisch nodig.

Na invoering van de vaccinatie tegen *Haemophilus influenzae* type b in 1993 daalde het aantal invasieve infecties sterk, van ongeveer 700 per jaar tot 12 in 1999. Sindsdien is echter weer een toename waargenomen, tot 49 in 2004. Een mogelijke verklaring is de vermindering van het aantal natuurlijke herinfecties. De Hib-vaccinatie is dus wel effectief, maar nader onderzoek is nodig naar de bescherming op langere termijn en naar de interactie met andere vaccinaties.

Invoering van vaccinatie tegen meningokokken C-infecties, in 2002, heeft eveneens geleid tot een sterke daling van het aantal invasieve infecties. De effecten van de in 2006 ingevoerde vaccinatie tegen pneumokokken zijn nog niet bekend. De verwachting is echter dat die aanzienlijk zijn, zowel direct, onder gevaccineerde kinderen, als indirect, in oudere leeftijdsgroepen.

Verder worden binnen het RVP met succes twee groepen tegen hepatitis B gevaccineerd: kinderen van wie de moeder draagster van het virus is; en kinderen van wie tenminste een van beide ouders afkomstig is uit een land waar hepatitis B veel voorkomt. Door beide vaccinaties wordt een aanzienlijke ziektelast samenhangend met chronische infecties en dragerschap voorkomen.

Iets complexer is het beeld bij kinkhoest, hoewel daar eveneens veel ziekte en ook sterfte wordt voorkomen. Nadat de effectiviteit van de vaccinatie lange tijd zeer hoog was geweest, daalde die vanaf het midden van de jaren '90 van de vorige eeuw. Sindsdien komen in Nederland af en toe kinkhoestepidemieën voor. In 2005 is daarom een nieuw, acellulair kinkhoestvaccin ingevoerd. Probleem blijft dat de bescherming door vaccinatie tegen kinkhoest slechts zo'n zes tot acht jaar duurt. Ook is nog onduidelijk welke aanvullende maatregelen nodig zijn om zeer jonge zuigelingen te beschermen die nog niet of nog niet volledig gevaccineerd zijn. Voor hen is de ziekte namelijk het gevaarlijkst.

Het aantal bijwerkingen is relatief gering

In Nederland bestaat een zogenoemd passief registratiesysteem voor bijwerkingen van de vaccins die gebruikt worden in het RVP. Daaruit blijkt dat de vaccinaties van het RVP zelden of nooit ernstige bijwerkingen veroorzaken; dat wil zeggen: overlijden, ernstige neurologische verschijnselen of blijvende lichamelijke gevolgen. Over minder ernstige bijwerkingen, die altijd van voorbijgaande aard zijn, zijn minder harde gegevens beschikbaar, omdat die vaak niet gemeld worden.

Sinds 2004 wordt ook actief en gericht onderzoek uitgevoerd naar de frequentie van bijwerkingen. Dat is belangrijk, juist om ook betrouwbare gegevens te verkrijgen over minder ernstige en voorbijgaande verschijnselen na vaccinatie, en verder om de volledigheid van de registratie te kunnen beoordelen en specifieke vragen te kunnen beantwoorden, zoals die naar de effecten bij verandering van vaccins.

Een hoge vaccinatiegraad blijft belangrijk

Op dit moment bedraagt de vaccinatiegraad meer dan 95 procent. Wel is er een belangrijke geografische variatie. In diverse gemeenten met relatief veel bevolking gereformeerde inwoners, van wie een deel om principiële redenen afwijzend staat tegenover vaccinatie, is de vaccinatiegraad bijvoorbeeld aanmerkelijk lager dan het landelijke gemiddelde.

Dergelijke clusters van niet-gevaccineerden zijn in Nederland zeer belangrijk geworden voor de epidemiologie van polio, mazelen en rodehond. Bij vaccinatiepercentages beneden de 90 à 95 procent kunnen namelijk epidemieën optreden. In Nederland is dat sinds 1990 in dergelijke gemeenschappen gebeurd met polio (1993), mazelen (1999-2000) en rodehond (2004-2005).

Het valt te vrezen dat dit zich in de komende tijd nog wel eens zal herhalen. Die infecties kunnen dan weer een bron vormen voor verspreiding naar andere delen van de bevolking die onvoldoende beschermd zijn. Verder bestaat het risico dat via contacten met bevindelijk gereformeerde gemeenschappen in het buitenland een micro-organisme dat hier niet meer voorkwam opnieuw wordt geïntroduceerd. Omgekeerd heeft zich na de gelokaliseerde uitbraken van polio, mazelen en rodehond in Nederland ook verspreiding voorgedaan naar het buitenland.

Nieuwe doelgroepen komen in beeld

Het RVP is oorspronkelijk opgezet voor de bestrijding van kinderziekten. Ook nu nog ligt de nadruk op de vaccinatie van kinderen. Daarvoor bestaan goede redenen. Het voorbeeld van kinkhoest laat echter zien dat oudere kinderen en volwassenen een belangrijke rol kunnen spelen in de verspreiding van ziekteverwekkers. Daarmee dient zich de vraag aan in hoeverre vaccinatie van oudere kinderen en volwassenen ook gewenst is.

Een andere vraag is hoe lang de vaccinaties die aan kinderen worden toegediend bescherming moeten bieden. Mag de burger ervan uitgaan dat de bescherming levenslang is? De feitelijke bescherming duurt vaak korter, maar onder de huidige omstandigheden is het risico voor volwassenen te klein om algemene revaccinatie te rechtvaardigen. In de toekomst zou die afweging soms echter anders uit kunnen vallen.

Nog een verschuiving doet zich voor. Oudere leeftijdsgroepen komen steeds meer in beeld als doelgroep voor publieke vaccinatieprogramma's. Ouderen worden nu al gevaccineerd tegen griep. Binnenkort komt waarschijnlijk ook een vaccin beschikbaar tegen gordelroos dat bij die groep ingezet zou kunnen worden.

Ook vaccins tegen seksueel overdraagbare aandoeningen brengen nieuwe doelgroepen in het vizier. Zulke vaccins kunnen namelijk het beste toegepast worden op de leeftijd van 11 à 12 jaar. Een vaccin tegen humaan papillomavirus, een belangrijke verwekker van baarmoederhalskanker, is nu al beschikbaar.

De omvang van deze verschuivingen en de gevolgen voor de keuze van doelgroepen zijn nog niet helemaal duidelijk. Wel ligt het voor de hand dat het RVP

zich in de toekomst meer en meer zal ontwikkelen tot een programma voor alle leeftijden.

Nieuwe kennis over het afweersysteem biedt nieuwe kansen voor vaccins

Vroeger werden vaccins gebruikt waarvan de ervaring had geleerd dat ze werkten, maar zonder dat duidelijk was hoe dat kwam. Inmiddels is er veel kennis over het immuunsysteem beschikbaar, die ook benut wordt voor het ontwikkelen van vaccins. Zo zijn er DNA-technieken (*genomics*) en eiwitchemische technieken (*proteomics*). Ook informatietechnologie is belangrijk in de zoektocht naar antigenen die de basis kunnen vormen voor nieuwe vaccins. Recent zijn belangwekkende nieuwe inzichten verworven in de werking van het aangeboren immuunsysteem.

Toch is de kennis van het immuunsysteem ook nu vaak nog onvoldoende om nieuwe vaccins te ontwikkelen. Zo blijkt het vooralsnog moeilijk om vaccins te ontwikkelen tegen ziektes die bij een natuurlijk beloop niet resulteren in een effectieve afweer. Op dit moment zijn we vooral in staat om vaccins te maken tegen ziektes die ook bij een natuurlijk doorlopen infectie leiden tot een langdurige immuniteit.

Wel geeft de nieuwe kennis al antwoorden op veelgestelde vragen. Zo zijn er geen overtuigende aanwijzingen dat het aantal allergische aandoeningen is toegenomen door vaccinatie. Verder heeft het onderzoek naar de zogenoemde hygiënehypothese geen bewijs opgeleverd dat het immuunsysteem ontregeld raakt door een te geringe blootstelling aan specifieke infectieziekten. Ook weten we inmiddels dat het immuunsysteem zeer goed in staat is om met zeer grote aantallen antigenen om te gaan (vele duizenden). Er zijn dan ook geen aanwijzingen dat het immuunsysteem door blootstelling aan verschillende antigenen, zoals gebeurt in het RVP, overbelast of nadelig beïnvloed kan worden. Wel is het mogelijk dat sommige vaccins minder effectief zijn als er verschillende tegelijkertijd worden toegediend.

Goede voorlichting is in deze tijd onontbeerlijk

In de laatste jaren is veel aan voorlichting gedaan, onder meer door folders, websites en *outreaching* activiteiten. Dit is van groot belang om ook in de toekomst een hoge vaccinatiegraad te behouden.

De ziekten waartegen het RVP beschermt worden namelijk steeds minder zichtbaar, en het besef dat er zonder publieke vaccinatieprogramma's sprake zou

zijn van gevaar voor de gezondheid neemt daardoor af. Als dat zou leiden tot een lagere vaccinatiegraad zou het programma het slachtoffer worden van zijn eigen succes. Een andere factor is dat burgers tegenwoordig uit veel verschillende bronnen informatie krijgen. Ook maken zij steeds meer hun eigen afwegingen. Het is zaak dat de informatievoorziening over het RVP daarop aansluit. Dat betekent: helder communiceren over de voordelen en de nadelen. Goed geïnformeerde en getrainde zorgverleners zijn daarvoor noodzakelijk.

In dit kader is het ook van belang om systematisch en geregeld onderzoek te doen naar de vaccinatiebereidheid. Hoe staat het met die bereidheid in verschillende groepen, bijvoorbeeld bij de hoogopgeleide ouders? En welke factoren zijn daarop van invloed? Worden er vervolgens nieuwe communicatiestrategieën ingezet, dan is het gewenst het effect daarvan te onderzoeken.

Een nieuw beoordelingskader geeft inzicht in keuzes en prioriteiten

De bevolking en het maatschappelijk leven door middel van vaccinatie beschermen tegen ernstige infectieziekten: zo wordt de algemene doelstelling van het RVP hier omschreven. Dat doel kan op drie manieren bereikt worden.

De eerste is: uitroeiing van de ziekte. Dat is in sommige gevallen haalbaar (denk aan polio of pokken), maar in andere niet. In dat geval komt het tweede middel in beeld: groepsimmunitet. Dit betekent dat door vaccinatie een te beschermen groep als geheel zo'n goede afweer krijgt, dat een infectieziekte nauwelijks meer kan toeslaan, ook niet bij mensen die niet zijn ingeënt. Daar is dan wel een hoge algemene vaccinatiegraad voor nodig. Is ook die strategie niet haalbaar, dan kan gekozen worden voor bescherming van zoveel mogelijk individuen.

De algemene doelstelling kan alleen gerealiseerd worden door steeds concrete beslissingen te nemen over vaccinaties voor specifieke doelgroepen. Een beoordelingskader daarvoor was tot nu toe echter niet voorhanden, nationaal noch internationaal. In die lacune wordt nu voorzien met de volgende zeven criteria voor de besluitvorming over het invoeren van een vaccinatie in een bepaalde groep:

- 1 De infectieziekte leidt tot een aanmerkelijke ziektelast in de bevolking.
 - De infectieziekte is ernstig voor individuen, en:
 - De infectieziekte treft (potentieel) een omvangrijke groep.
- 2 De vaccinatie leidt tot een aanmerkelijke vermindering van de ziektelast in de bevolking.
 - Het vaccin is effectief in het voorkomen van ziekte of reduceren van symptomen.

- De benodigde vaccinatiegraad (als uitbannen van de ziekte of groepsimmuniteit het doel is) wordt gehaald.
- 3 Eventuele nadelige gezondheidseffecten van de vaccinatie (bijwerkingen) doen geen belangrijke afbreuk aan de gezondheidswinst in de bevolking.
- 4 De last die een individu ondervindt *door de afzonderlijke vaccinatie* staat in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel.
- 5 De last die een individu ondervindt *door het totale vaccinatieprogramma* staat in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel.
- 6 De verhouding tussen kosten en gezondheidswinst is gunstig in vergelijking met die van andere mogelijkheden om de ziektelast te reduceren.
- 7 Met de keuze voor de vaccinatie wordt een (potentieel) urgent volksgezondheidsbelang gediend.

Alle huidige vaccinaties moeten gehandhaafd blijven

Alle vaccinaties die op dit moment deel uitmaken van het RVP zijn getoetst aan de hand van de zeven criteria. De uitkomst van die beoordeling is dat ze voldoen aan de gestelde eisen, en dus gehandhaafd moeten blijven in het programma.

Nieuwe vaccins zullen een plaats moeten krijgen

Als kandidaat voor opname in publieke vaccinatieprogramma's bij jonge kinderen zijn beoordeeld: vaccinatie tegen waterpokken, invasieve ziekte door meningokokken B, influenza, luchtweginfecties door respiratoir syncytieel virus, diarree door rotavirus, tuberculose, hepatitis A, pokken, maag-darmzweren en maagkanker door *Helicobacter pylori*, hepatitis C, infecties met Groep A hemolytische streptokokken en Lyme-ziekte; bij kinderen voor de puberteit vaccinatie tegen kanker door infectie met humaan papillomavirus, infecties door herpes simplex virus type 2, infecties door cytomegalovirus, HIV-infecties en aids, *pelvic inflammatory disease* door *Chlamydia trachomatis* en gonorroe; bij vrouwen met kinderwens vaccinatie tegen infecties met Groep B hemolytische streptokokken; en bij ouderen vaccinatie tegen influenza, gordelroos en invasieve infecties door pneumokokken. Bij vaccinatie tegen hepatitis B kan de meest geschikte leeftijd voor vaccinatie op dit moment nog niet worden vastgesteld.

Bij 15 van de 23 kandidaatvaccinaties oordeelt de commissie dat de ziektelast aanzienlijk is en dat vaccinatie in een publiek programma vanuit dat perspectief dus wenselijk zou zijn. Bij geen van de kandidaatvaccinaties, ook niet in die

gevallen waar nu al een vaccin beschikbaar is, geeft de commissie op dit moment echter al een ongekwalificeerde aanbeveling voor opname in het programma. Bij waterpokken, hepatitis B, kanker door infectie met humaan papillomavirus en diarree door rotavirus is op korte termijn aanvullende analyse noodzakelijk voor beoordeling van het belang en de urgentie van vaccinatie.

Onderzoek en bijscholing kunnen de uitvoering verder verbeteren

Behalve de effectiviteit en de veiligheid van het programma moet ook de uitvoering van het RVP aan hoge eisen van zorgvuldigheid voldoen. In dat kader worden aanbevelingen gedaan voor monitoring en effectonderzoek, onderzoek naar bijwerkingen, onderzoek in de setting van het RVP, onderzoek naar voorlichting en communicatie, en (bij)scholing.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. The future of the national immunisation programme: towards a programme for all age groups. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2007; publication no. 2007/02.

An appropriate moment to consider the future of the NIP

Since 1957, Dutch children have been vaccinated against infectious disease through the National Immunisation Programme (NIP), usually at clinics for infants and toddlers. The programme prevents a great deal of disease and death. Initially, vaccination was provided against diphtheria, whooping cough, tetanus and polio. Later, the programme was extended to also provide protection against measles, German measles, mumps, hepatitis B, and infection by *Haemophilus influenzae* type b, meningococcus C and pneumococci.

Since 2005, management of the programme has been the responsibility of the Centre for Infectious Disease Control (Dutch initials: CIb), part of the National Institute of Public Health and the Environment (RIVM). The Netherlands Vaccine Institute (NVI) produces or sources the vaccines used for the Programme. Finally, the Health Council plays an advisory role in relation to all these activities. The Council identifies and assesses scientific information about vaccination and makes appropriate recommendations regarding the scope and content of the NIP.

The programme's fiftieth anniversary provides an appropriate opportunity to review the range of vaccinations provided, and to consider the NIP's future. After all, neither science in general nor epidemiology in particular stands still. In recent years, for example, various new vaccines have become available, raising a number of important questions.

Is it desirable to continue providing all the vaccinations currently included in the programme? What additional vaccinations should be considered for future inclusion? To answer these questions, it is helpful to begin by considering the past: what has the programme achieved to date? It is also desirable to have an assessment framework: what are the grounds for inclusion in the NIP? A clear set of criteria is required. Once defined, such criteria can be used to arrive at transparent rational decisions regarding and priorities for the future of the NIP.

NIP prevents a great deal of disease and death

The NIP makes a very considerable contribution to the prevention of death and disease among children. The introduction of general vaccination has virtually eliminated death from polio, diphtheria and infection by *Haemophilus influenzae* type b and meningococcus C. The recently introduced vaccination against pneumococci is also expected to have a considerable effect on mortality.

The programme's impact on the disease burden is also clear. Since the introduction of general vaccination, polio epidemics have been rare and confined to non-vaccinated pietistic reformed Christian communities. Diphtheria and tetanus are all but eradicated from the Netherlands, and measles is now very unusual. The number of hospital admissions due to congenital rubella syndrome has fallen from forty in 1980 to less than one a year since 1987. Vaccination against mumps, also introduced in 1987, has also been very successful. Prior to the provision of mumps vaccine through the programme, between three hundred and eight hundred children were being admitted to hospital with mumps-related meningitis each year. Today, such cases occur only sporadically.

Following the introduction of vaccination against *Haemophilus influenzae* type b in 1993, invasive infections fell sharply, from around seven hundred a year to twelve in 1999. Since then, however, the number has edged back up again, to forty-nine in 2004, possibly because of a decline in the number of natural re-infections. In other words, the Hib vaccination is effective, but further research is required into its long-term protective effect and interaction with other vaccinations.

The addition to the programme of vaccination against meningococcus C, in 2002, has similarly led to a marked decline in invasive infections. Although the impact of the newly introduced vaccination against pneumococci is not yet known, it is expected to have major benefits both for the children who receive it and, indirectly, for adults.

Vaccination against hepatitis B is now successfully provided to two population groups through the NIP: children whose mothers carry the virus and

children with at least one parent from a country where hepatitis B is prevalent. In both cases, the result has been the alleviation of the considerable disease burden associated with chronic infection and the existence of carriers within the population.

Where whooping cough is concerned, the situation is more complex, although here again a great deal of illness and also deaths have been avoided by vaccination. After a prolonged period in which the vaccination was very effective, its effectiveness has been declining since the 1990s. As a result, there have been occasional whooping cough epidemics in the Netherlands. In response, a new acellular whooping cough vaccine was introduced in 2005. A problem is that the protection afforded by vaccination against whooping cough lasts only six to eight years. It is unclear what additional measures should be taken to protect very young infants who have yet to begin or complete the vaccination programme. Such infants form an important population group in this context, since they are more vulnerable than other age groups if they contract the illness.

Adverse reactions relatively uncommon

The Netherlands has what is known as a passive system for the registration of adverse reactions to vaccination through the NIP. From the data collected, it is apparent that the vaccinations provided rarely, if ever, trigger serious adverse reactions (i.e. death, serious neurological phenomena or permanent physical injury). The data on less serious transient adverse reactions are less reliable, since such reactions often go unreported.

Since 2004, active focused efforts have been made to determine the frequency of adverse reactions. The proper study of such reactions is particularly important for the acquisition of reliable data concerning the less serious transient phenomena associated with vaccination. It is also valuable as a means of assessing the level of reporting through the established registration system and answering specific questions, such as the effect of changing a particular vaccine.

A high vaccination rate remains important

At present, the vaccination rate achieved by the NIP is more than 95 per cent. However, there are clear geographical differences. For example, in parts of the country with high concentrations of pietistic reformed Christians, some of whom have conscientious objections to vaccination, the vaccination rate is well below the national average.

Such clusters of non-vaccinated people have become very important in relation to the epidemiology of polio, measles and German measles in the Netherlands. The reason being that where the vaccination rate is below 90 to 95 per cent, epidemics are possible. Since 1990 there have been epidemics of polio (1993), measles (1999-2000) and German measles (2004-2005) in parts of the Netherlands with significant pietistic reformed Christian populations.

It is not unreasonable to fear that further such epidemics might occur in the future. Such epidemics could lead to infection spreading to other population groups that are not well protected. There is also a risk that contact between Dutch pietistic reformed Christians and similar communities in other countries could result in the reintroduction of a micro-organism that has been eliminated from the Netherlands. In the past, such contacts have certainly resulted in the communication of polio, measles and German measles *from* the Netherlands *to* communities in other countries following localised outbreaks here.

New target groups require consideration

The NIP was originally set up to combat childhood illnesses. With good reason, the programme continues to focus primarily on the vaccination of children. However, the developments surrounding whooping cough have illustrated that older children and adults can also play a key role in the spread of pathogens. It is therefore pertinent to ask whether and, if so, to what extent the vaccination of older children and adults is desirable as well.

Consideration should additionally be given to the question of what constitutes an appropriate period of protection. May a vaccinated individual reasonably expect lifelong protection? In practice, the period of protection is often shorter, but under the present circumstances the risk to adults is too small to justify universal revaccination. In the future, however, that situation may change.

Another shift in emphasis evident within the programme has been the increasing focus on older people. Influenza vaccination is already provided for older people, and it is likely that there will soon be a vaccine suitable for protecting this population group against shingles.

In the future, the availability of vaccines against sexually transmissible diseases may warrant the immunisation of other population groups as well. Such vaccines are best given at the age of eleven or twelve. A vaccine against human papilloma virus, which plays an important role in the development of cervical cancer, is already available.

The extent of the realignments and their implications for selection of the NIP's target groups are not entirely clear. However, it seems probable that the NIP will increasingly become a programme for all age groups.

Greater understanding of the immune system opens the way for additional vaccines

In the past, use was made of vaccines that had been found to work in practice, without it necessarily being clear how they worked. Nowadays, a lot more is known about the immune system, and this knowledge can be used in the development of vaccines. Developers can now draw on DNA techniques (*genomics*) and protein chemical techniques (*proteomics*). Information technology is also important in the search for antigens that could form the basis for new vaccines. Furthermore, certain interesting discoveries have recently been made regarding the way the innate immune system works.

Nevertheless, in many instances not enough is known about the immune system to support vaccine development. It has not so far been possible, for example, to create vaccines against diseases that under natural circumstances do not lead to the acquisition of effective immunity. Medical science is presently able to provide vaccines primarily against diseases that naturally result in the acquisition of long-term immunity.

Increasing scientific knowledge has, however, provided answers to various key questions. There is no convincing evidence that allergic conditions have become more common as a result of vaccination. Indeed, research designed to test the 'hygiene hypothesis' has yielded no evidence that the immune system can be compromised by lack of exposure to certain infectious diseases. It is also now known that the immune system is quite capable of coping with very large numbers (thousands) of antigens. There is therefore no reason to suppose that the immune system can be overloaded or otherwise adversely affected by exposure to different antigens, as happens in the NIP. However, it may be that some vaccines are less effective when several are administered together.

Good public information essential

In recent years, a great deal of effort has been put into the provision of public information via leaflets, websites and outreach activities. It is of particular importance that the vaccination rate is not allowed to decline.

A decline is a real danger as the illnesses against which protection is provided become less familiar, and the perception that a health risk would exist

without vaccination consequently fades. If this in turn were to result in a lower vaccination rate, the programme could become the victim of its own success. Another consideration is that people nowadays obtain information from a variety of sources and are increasingly inclined to make their own judgements. It is important that information about the NIP is geared to this changing setting. This implies clear communication of the advantages and disadvantages of participation and therefore the availability of well informed and well trained care practitioners.

In this context, it is also important to conduct systematic, regular research into public willingness to submit to vaccination. How receptive are people in different population groups – e.g. well-educated parents – to consent to (their children's) participation? What factors are influential in this regard? Where new communication strategies are adopted, their effectiveness in use should be monitored.

New assessment framework to support informed decision-making and prioritisation

The protection of the public and society against serious infectious disease by vaccination: this is the NIP's stated general objective. There are three ways of realising this objective.

The first is the eradication of disease. This is feasible where certain illnesses are concerned (as seen with polio and smallpox), but not in all cases. Where eradication is not possible, the achievement of group or herd immunity is the next option. This involves achieving a level of immunity within a population, such that an infectious disease has very little scope to propagate itself, even to non-immunised individuals. To this end, it is necessary to achieve a high general vaccination rate. If this second strategy is not feasible either, the third option is to protect as many individuals as possible.

Attainment of the programme's general objective depends on making appropriate decisions about the vaccination of particular target groups. To date, there has been no standard national or international framework for the assessment of vaccination options. This shortcoming has now been corrected by definition of the following seven criteria for the provision of a given form of vaccination for a given group:

- 1 The infectious disease causes considerable disease burden within the population.
 - The infectious disease is serious for individuals, and:

- The infectious disease affects or has the potential to affect a large number of people.
- 2 Vaccination may be expected to considerably reduce the disease burden within the population.
 - The vaccine is effective for the prevention of disease or the reduction of symptoms.
 - The necessary vaccination rate is attainable (if eradication or the creation of herd immunity is sought).
- 3 Any adverse reactions associated with vaccination are not sufficient to substantially diminish the public health benefit.
- 4 The inconvenience or discomfort that an individual may be expected to experience *in connection with his/her personal vaccination* is not disproportionate in relation to the health benefit for the individual concerned and the population as a whole.
- 5 The inconvenience or discomfort that an individual may be expected to experience *in connection with the vaccination programme as a whole* is not disproportionate in relation to the health benefit for the individual concerned and the population as a whole.
- 6 The ratio between the cost of vaccination and the associated health benefit compares favourably to the cost-benefit ratio associated with other means of reducing the relevant disease burden.
- 7 The provision of vaccination may be expected to serve an urgent or potentially urgent public health need.

Provision of all present vaccinations should be continued

All the vaccinations currently provided through the NIP have been assessed against the seven criteria. All were found to satisfy the criteria and their provision should therefore be continued.

New vaccines should be included

The committee has assessed the merit of providing various age groups with vaccination against each of a variety of conditions in the context of a public vaccination programme. Consideration was thus given to: the vaccination of young children against chicken pox, invasive meningococcus B infection, influenza, respiratory syncytial virus infection, intestinal rotavirus infection, tuberculosis, hepatitis A, smallpox, gastrointestinal ulcers and stomach cancer caused by *Helicobacter pylori*, hepatitis C, group A haemolytic streptococcus

infection and Lyme disease; the vaccination of pre-pubescent children against human papilloma virus infection, herpes simplex type 2 virus infection, cytomegalovirus infection, HIV/AIDS infection, pelvic inflammatory disease caused by *Chlamydia trachomatis* and gonorrhoea; the vaccination of women who hope to have children against group B haemolytic streptococcal infection; the vaccination of older people against influenza, shingles and invasive pneumococcal infections. The most appropriate age for universal vaccination against hepatitis B has yet to be ascertained.

In fifteen of the twenty-three cases, the committee concluded that the disease burden was considerable and that provision of the vaccination in a public programme would therefore be desirable. However, in no case – even where a vaccine is already available – is the committee presently prepared to make an unqualified recommendation that vaccination be included in the programme. Where chicken pox, hepatitis B, intestinal rotavirus infection and cancer resulting from human papilloma virus infection are concerned, the committee believes additional analysis is required in the short term in order to determine the importance and urgency of providing vaccination.

Research and training can enhance implementation of the programme

The NIP should meet high standards, not only in terms of its effectiveness and safety, but also in terms of its implementation. To this end, the committee has made a number of recommendations concerning monitoring and effect investigation, concerning research into adverse reactions, public information and communication, concerning the conditions for research projects in the NIP population, and concerning initial and in-service training.

Inleiding

1.1 Adviesvragen

Sinds 1957 kent Nederland het Rijksvaccinatieprogramma (RVP): een publiek programma dat voorziet in inenting tegen infectieziekten. Daarmee wordt jaarlijks een grote ziektelast en ook sterfte voorkomen. De uitvoering is in handen van de consultatiebureaus voor zuigelingen en kleuters, omdat tot nu toe vooral kinderen werden gevaccineerd. Sinds 2005 is de aansturing van het vaccinatieprogramma de verantwoordelijkheid van het Centrum voor Infectieziektebestrijding (CIb), bij het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Het Nederlands Vaccin Instituut (NVI) produceert of koopt de vaccins.

De Gezondheidsraad heeft in dit geheel een adviserende taak: op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport inventariseert en beoordeelt hij de wetenschappelijke kennis over vaccinatie, en adviseert op grond daarvan over de inhoud en de samenstelling van het RVP. Voorstellen voor wijzigingen legt de minister dan ook voor aan de raad.

Regelmatig wordt daarbij geadviseerd over afzonderlijke vaccinaties. Maar ook het programma als geheel wordt soms bezien. In dit advies gebeurt dat laatste: het is gewijd aan de toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma. Aanleiding voor deze brede advisering was het rapport 'Naar een vaccinatieprogramma voor Nederland in de 21^e eeuw', dat in september 2000 werd gepubliceerd door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Daarin analyseerde het insti-

tuut relevante ontwikkelingen op het gebied van vaccins en vaccinatie voor de periode van 2000 tot 2020.¹ Voor alle beschikbare en verwachte vaccins werd gekeken naar de ziektelast die kan worden voorkomen, de doelmatigheid en de inpasbaarheid in het programma. Ook werd de noodzaak beoordeeld van aanpassing van de vaccins die destijds het RVP vormden en werden aanbevelingen gedaan voor handhaving en verbetering van de resultaten van het programma.

De minister van VWS vroeg de Gezondheidsraad op 29 september 2000 om een beoordeling van dat rapport. De adviesaanvraag is te vinden in bijlage A. Om in te spelen op actuele situaties adviseerde de raad tussentijds al over vaccinatie tegen meningokokken C en pneumokokken (januari 2002 en oktober 2005)^{2,3}, tegen hepatitis B (februari 2001 en augustus 2003)^{4,5} en tegen kinkhoest (april 2004).⁶

Nu verschijnt dan het brede advies van de Gezondheidsraad, waarin geadviseerd wordt over de toekomst van het RVP. Daarbij kon de commissie gebruik maken van *updates* van het oorspronkelijke RIVM-rapport uit 2000 dat de aanleiding vormde voor de adviesvraag.^{7,8}

Eerst wordt de geschiedenis van het RVP geschetst en worden inzichten op het gebied van immunologie en voorlichting beschreven. Daarna wordt het beoordelingskader geëxpliciteerd. Op grond daarvan wordt vervolgens voor de 15 huidige en voor 23 mogelijke vaccins beoordeeld of ze een plaats moeten houden of krijgen in het RVP. Concreet worden in dit advies de volgende vragen beantwoord:

Kennis

- 1 Hoe heeft het RVP zich sinds 1957 tot heden ontwikkeld?
- 2 Wat is de doeltreffendheid van het programma?
- 3 Wat is de stand van kennis over de werking van het immuunsysteem?
- 4 Wat is de stand van kennis over voorlichting aan doelgroepen van vaccinaties?

Kader

- 5 Welke doelstellingen staan centraal in het RVP?
- 6 Welke criteria worden gebruikt om te beslissen over concrete vaccinaties voor een bepaalde doelgroep?

Keuze

- 7 Welke nieuwe mogelijkheden voor vaccineren zijn te verwachten?

- 8 Welke van de huidige vaccinaties moeten op dit moment gehandhaafd blijven, welke vaccinaties moeten nu of wellicht op termijn toegevoegd worden aan het programma?
- 9 Hoe kan het aangepaste programma het beste uitgevoerd worden?

1.2 Commissie en werkwijze

Om de adviesvragen te beantwoorden stelde de voorzitter van de Gezondheidsraad op 13 juni 2001 de commissie Herziening van het Rijksvaccinatieprogramma in, voor een periode van vijf jaar. De samenstelling van de commissie is te vinden in bijlage B.

Hoe definieert de commissie de belangrijkste begrippen waar zij in het advies mee werkt? Onder een vaccin verstaat zij een preparaat dat het immuunsysteem helpt om een afweerreactie op te bouwen tegen ziekte. Met vaccinatie wordt de toediening of de toepassing van een of meer vaccins bedoeld. Meestal worden vaccins toegediend door injectie (in een spier of onder de huid), maar er zijn ook vaccins voor toediening via de mond (oraal) of verstuiving in de neus (nasaal). Vaccins tegen infectieziekten zijn afkomstig van of gebaseerd op (delen van) micro-organismen.

Met vaccins tegen infectieziekten bestaat inmiddels een ruime ervaring. Geleidelijk aan worden echter ook vaccins ontwikkeld tegen niet-infectieuze ziekten. Bij alle aandoeningen waarbij het immuunsysteem een rol speelt is het in principe namelijk denkbaar om de onderliggende immunologische processen te beïnvloeden. Als die beïnvloeding gericht is op het voorkomen van ziekte, spreekt men van preventieve of profylactische vaccins; gaat het om behandeling, dan spreekt men van therapeutische vaccins.

Om de relevante kennis te verzamelen heeft de commissie de wetenschappelijke literatuur bestudeerd. Daarnaast heeft zij hoorzittingen georganiseerd, onder andere voor vertegenwoordigers van de farmaceutische industrie, het Nederlands Vaccin Instituut en maatschappelijke organisaties. Ook heeft de commissie deskundigen geraadpleegd in binnen- en buitenland. Een overzicht staat in bijlage B.

In haar advisering heeft de commissie zich, conform de adviesvraag, beperkt tot het gebruik van vaccins in programma's met een expliciet publieke doelstelling, zoals het RVP. Het huidige RVP, dat sterk gericht is op kinderen, vormt voor de commissie dus het vertrekpunt. Maar het RVP verbreedt zich langzamerhand tot een programma voor alle leeftijden. Het beoordelingskader is daarom zo uitgewerkt dat het gebruikt kan worden bij het wegen van alle vaccinaties met een publieke doelstelling.

Dat impliceert tegelijk dat de commissie het niet tot haar taak heeft gerekend om te adviseren over vaccinatie voor individueel belang. De commissie doet dan ook geen uitspraken over vaccinatie bij reizigers, in specifieke patiëntengroepen, bijvoorbeeld groepen van patiënten met een verminderde weerstand, of bij beoefenaren van bepaalde beroepen. Evenmin adviseert de commissie over vaccinatie in het geval van uitbraken.

De commissie was gevraagd om gefaseerd te adviseren: eerst over de periode tot 2010 en daarna over de ontwikkelingen op langere termijn. In het huidige advies zijn echter ook de ontwikkelingen na 2010 meegenomen, voorzover daar nu al iets over te zeggen valt.

1.3 Leeswijzer

Het advies bestaat uit drie delen: Kennis, Kader en Keuze. In hoofdstuk 2, het eerste in het deel over relevante kennis, wordt een overzicht gegeven van de ontwikkeling van het RVP. Hoofdstuk 3 geeft de recente immunologische inzichten weer, hoofdstuk 4 is gewijd aan de kennis over voorlichting. In het tweede deel, over het beoordelingskader, worden in hoofdstuk 5 eerst de doelstellingen van het RVP geëxpliciteerd, waarna in hoofdstuk 6 zeven criteria worden gegeven die gebruikt worden bij beslissingen over het opnemen van vaccinaties in het programma. In het derde deel, over keuzes, inventariseert de commissie in hoofdstuk 7 eerst kandidaatvaccinaties, waarna zij in hoofdstuk 8 beoordeelt welke oude en nieuwe vaccinaties nu of mogelijk op termijn een plaats verdienen in het RVP. Hoofdstuk 9 is tot slot gewijd aan een optimale uitvoering van het programma.

-
- 2 Ontwikkelingen in het programma
 - 3 Recente immunologische kennis
 - 4 Recente inzichten over voorlichting en communicatie

Deel

I

Kennis

Ontwikkelingen in het programma

2.1 Ontstaan van het huidige programma

Hoe is het RVP ontstaan en welke overwegingen hebben in het verleden geleid tot opname van vaccinaties in het programma? Niet alle beslissingen en de argumenten die daarbij een rol hebben gespeeld blijken goed gedocumenteerd te zijn. Zo is er geen formeel begin geweest, en heeft het RVP ook geen wettelijke basis. Als publiek programma voor de bestrijding van kinderziekten door vaccinatie is het in de praktijk gegroeid, vanuit een gemeenschappelijk ervaren verantwoordelijkheid, aanvankelijk vooral voor de gezondheid van kinderen. Het streven was daarbij niet alleen om individuele kinderen te beschermen tegen infectieziekten, maar ook om een hoge vaccinatiegraad te bereiken en daarmee de gehele bevolking of grote groepen daarbinnen te vrijwaren van deze ziektes. Om deze ontstaansgeschiedenis zo goed mogelijk in kaart te brengen, heeft de Gezondheidsraad Vos en Richardus verzocht de ontwikkelingen op een rij te zetten.⁹

2.1.1 *Pokkenvaccinatie: het eerste publieke vaccinatieprogramma*

Omdat pokken sinds het einde van de negentiende eeuw geen typische kinderziekte meer is, kan de pokkenvaccinatie niet gezien worden als begin van het

RVP – de doelstelling was daar immers de bestrijding van ziekten bij kinderen. Wel was de pokkenvaccinatie het eerste publieke vaccinatieprogramma.

Vaccinatie tegen pokken is vele malen onderwerp van bespreking geweest in de Gezondheidsraad. Die besprekingen zijn kennelijk lang niet altijd eenvoudig geweest, want de adviezen waren niet altijd eensgezind. De commissie gaat de belangrijkste momenten in de geschiedenis van de pokkenvaccinatie na, omdat daarin discussies zijn gevoerd over doeltreffendheid, bijwerkingen en vaccinatie-dwang die ook bij het huidige denken over de inrichting van publieke vaccinatie-programma's verhelderend kunnen zijn.

Belangrijke ontwikkelingen

Vanaf 1823 werden uitsluitend nog kinderen met een door een vaccinateur ondertekend 'pokkenbriefje' op de lagere scholen toegelaten. Aangezien slechts weinigen in die tijd toegang hadden tot onderwijs, kan het vereiste van een pokkenbriefje moeilijk gezien worden als een teken dat er een publiek vaccinatieprogramma was gestart. De vaccinatiegraad bleef immers zeer beperkt. Deze indirecte vaccinatieplicht werd weer afgeschaft in 1857.

In 1870-1872 werd Nederland echter getroffen door een grote pokkenepidemie, naar later zal blijken de laatste van een dergelijke omvang. In 1871 stierven circa 16 000 mensen aan de pokken, twintig procent van het totaal aantal overledenen in dat jaar. Naar aanleiding van deze epidemie werd het pokkenbriefje en de daarmee samenhangende indirecte vaccinatiedwang weer ingevoerd (Wet op de Besmettelijke Ziekten, 1872). Hierdoor ontstond een probleem voor kinderen van ouders met onoverkomelijke bezwaren tegen inenting. Zij werden immers van onderwijs uitgesloten. Dat probleem werd nog nijpender door de invoering van de Leerplichtwet van 1900. Deze wet verplichtte tot het volgen van onderwijs tot het twaalfde jaar.

Door de combinatie van het pokkenbriefje en leerplicht nam de vaccinatiegraad sterk toe. De invoering van de Leerplichtwet kan gezien worden als het begin van een publiek vaccinatieprogramma tegen pokken in Nederland. In andere landen bestond op dat moment vaak al een publiek vaccinatieprogramma, bijvoorbeeld in Duitsland, waar vaccinatie tegen pokken sinds 1834 verplicht was. Tot 1900 was de bestrijding van pokken in Nederland vergeleken met andere landen weinig effectief. Dat blijkt bijvoorbeeld uit het gegeven dat de sterfte aan pokken tussen 1893 en 1898 in Nederland 38,7 per miljoen inwoners bedroeg, vergeleken met 1,1 per miljoen in Duitsland.¹⁰

Door de Anti-Revolutionaire Partij en de Christelijk Historische Unie werden vanaf 1902 verschillende voorstellen gedaan om de wet af te zwakken. De Gezondheidsraad hield in zijn adviezen echter vast aan de indirecte vaccinatie-dwang en de minister nam deze adviezen over. In 1928 werd de indirecte vaccinatie-dwang echter opgeschort, na hevige discussies over een verband tussen hersenontsteking (*encephalitis postvaccinalis*) en pokkenvaccinatie. Ook nu had de Gezondheidsraad geadviseerd om de vaccinatie te handhaven, maar dit keer besloot de minister dus anders. De opschorting, aanvankelijk bedoeld voor een jaar, zou uiteindelijk duren tot 1939.

Inmiddels was de vaccinatiegraad gedaald tot zeer lage waarden, waardoor een sterke roep ontstond om een directe vaccinatieplicht. Door de lage vaccinatiegraad was Nederland, zo meende men, kwetsbaar geworden voor epidemieën door introductie vanuit het buitenland.

De situatie vroeg dan ook om een meer structurele oplossing. Vanwege de staatsrechtelijke en staatskundige aspecten werd daarom in 1938 een staatscommissie onder voorzitterschap van minister Romme ingesteld. Deze commissie zag een oplossing in verlaging van de leeftijd van vaccinatie. In Nederland was vaccinatie kort voor de schoolgaande leeftijd gebruikelijk. Vaccinatie op die leeftijd heeft, vergeleken met vaccinatie op jongere leeftijd, echter relatief vaak *encephalitis postvaccinalis* als bijwerking. Het voorstel van de commissie om de leeftijd voor vaccinatie te verlagen tot beneden het jaar werd opgenomen in de Inentingswet 1939. De indirecte vaccinatieplicht kwam te vervallen, maar de wet schreef wel een verschijningsplicht voor: het was mogelijk om vaccinatie te weigeren, maar de ouders moesten hun besluit daartoe bij de burgemeester toelichten.

Voor de Tweede Wereldoorlog stond de pokkenvaccinatie in Nederland, zeker in de beleving van de bevolking, sterk in het teken van de toegang tot het onderwijs. Met de invoering van de Inentingswet 1939 werd deze koppeling losgelaten en kreeg de bestrijding van pokken een meer programmatisch karakter. In zekere zin kan de pokkenvaccinatie vanaf dat moment gezien worden als een voorloper van het RVP.

Het beoogde effect van verlaging van de leeftijd voor vaccinatie deed zich inderdaad voor: het relatieve aantal hersenontstekingen na vaccinatie nam af. Maar dat gold niet voor het absolute aantal. Door de toename van de vaccinatiegraad nam dat in eerste instantie zelfs toe. De discussie rond het programma was dan ook nog niet verstomd.

Naarmate de bestrijding van pokken internationaal effectiever werd, zwol de discussie over de voor- en nadelen van vaccinatie weer aan. Ook na de Tweede

Wereldoorlog sprak de Gezondheidsraad geregeld over pokkenvaccinatie, onder andere in 1966, 1968 en 1971. In 1975 trok de regering de Inentingswet in, op advies van de Gezondheidsraad. Daardoor kwam een einde aan de algemene vaccinatie tegen pokken in Nederland.¹¹ In 1981 verklaarde de Wereldgezondheidsorganisatie WHO de wereld officieel pokkenvrij.

Belangrijke lessen

Er kunnen verschillende lessen getrokken worden uit de geschiedenis van de pokkenvaccinatie. Na de laatste grote epidemie van 1870-72 was pokken in Nederland een exotische infectieziekte geworden. Volgens de huidige inzichten is algemene vaccinatie van hele jaarklassen kinderen daarbij niet nodig. Achteraf bezien had massavaccinatie na de laatste grote epidemie dan ook achterwege kunnen blijven. Naast isolatie van patiënten zou men hebben kunnen volstaan met ringvaccinatie van contacten van pokkenpatiënten. Ook de indirecte vaccinatieplicht was achteraf gezien onnodig en wellicht ook niet effectief. Deze onnodige vaccinatiedrang heeft critici van vaccinatie tot in de jaren '70 van de vorige eeuw in de kaart gespeeld.

Belangrijke lessen zijn ook te trekken uit het optreden van *encephalitis post-vaccinalis*. Vóór 1924 werd het ziektebeeld niet waargenomen. De precieze oorzaak van het optreden van dit verschijnsel daarna is nooit achterhaald. Wel is zeker dat het ziektebeeld samenhangt met pokkenvaccinatie. De frequentie varieerde sterk per land. In Nederland was de incidentie relatief hoog. Het is echter niet zeker dat dat lag aan het hier gebruikte vaccin, want het ziektebeeld deed zich ook voor bij gebruik van vaccins uit landen waar de incidentie zeer laag was. In Nederland zijn er tientallen kinderen aan overleden.

Het ziektebeeld treedt relatief vaak op bij vaccinatie van oudere kinderen en volwassenen, vooral bij de eerste vaccinatie (primovaccinatie). Daardoor was vooral de vaccinatie van militairen en reizigers, die naast kinderen en medisch personeel tot de doelgroepen voor vaccinatie behoorden, problematisch. Een oplossing werd gevonden in het gelijktijdig met de vaccinatie toedienen van vaccinia-immuunglobuline.

In de algemene bevolking had gerichte ringvaccinatie van contacten van pokkenpatiënten de iatrogene epidemie van encefalitis grotendeels kunnen vermijden.^{11,12} Deze kennis is nu nog van belang: ook bij een onverhoopt gebruik van pokkenvirus als biowapen zal algemene vaccinatie niet snel zinvol zijn.¹³ Alleen als de pokkeninfecties onvoldoende snel onderkend zijn, kan (beperkte) massavaccinatie ter ondersteuning van ringvaccinatie onvermijdelijk zijn.^{14,15}

2.1.2 DKTP: het echte begin

In de eerste helft van de twintigste eeuw kwamen vaccins beschikbaar tegen de belangrijke kinderziekten difterie, kinkhoest en tetanus. Die waren inmiddels van voldoende kwaliteit voor gebruik in publieke programma's. In Nederland werd vanaf 1953 een vaccin tegen difterie, kinkhoest en tetanus gratis ter beschikking gesteld voor massa-inentingen door huisartsen, consultatiebureaus, schoolartsendiensten en gemeenten. Dit DKT-vaccin werd geproduceerd door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid (RIV).

Nieuw was een vaccin tegen polio, dat in 1955 in de Verenigde Staten geregistreerd werd. Het ging om het injecteerbare vaccin op basis van gedood (geïnactiveerd) poliovirus (IPV) van Salk. De meeste landen kozen uiteindelijk voor een ander type vaccin, het orale poliovaccin (OPV). OPV bestaat uit levend, verzwakt poliovirus en kwam in het begin van de jaren '60 beschikbaar; het kan door de mond worden toegediend. Een injecteerbaar vaccin was echter aantrekkelijk vanwege de mogelijkheid het te combineren met DKT tot één combinatievaccin. Dat verklaart mede de Nederlandse keuze voor IPV.¹⁶

Na de polio-epidemie van 1956, die tussen mei en september resulteerde in 2200 poliopatiënten, adviseerde de Gezondheidsraad de minister van Volksgezondheid om de Geneeskundige Hoofdinspectie (GHI) te belasten met de organisatie van een vaccinatiecampagne en het RIV opdracht te geven zelf IPV te produceren. De minister nam dit advies over. Onder leiding van de GHI werden entgemeenschappen opgericht die tot doel hadden ieder kind in Nederland te vaccineren. De uitvoering, in 1957, vond plaats in samenwerking met de Vereniging van Nederlandse Gemeenten, kruisorganisaties en GGD-en.

Deze massale campagne om kinderen te vaccineren tegen polio vormde de aanleiding om een nationaal vaccinatieprogramma op te stellen dat specifiek gericht was op kinderen. Dat kan dus beschouwd worden als het begin van het RVP.* Aanvankelijk werden de DKT- en poliovaccins daarbij nog separaat toegediend. Vanaf 1962 was echter een door het RIV ontwikkeld DKTP-combinatievaccin beschikbaar en was voor deze vaccins nog maar één prik nodig, op de leeftijd van 3, 4, 5 en 11 maanden.

* Alle kinderen geboren na 1945 werden opgeroepen voor vaccinatie.

2.1.3 Huidig programma

Het RVP werd na 1962 nog verscheidene malen uitgebreid, zoals blijkt uit tabel 1. Het huidige vaccinatieschema is weergegeven in tabel 2.

Tabel 1 Vaccinaties ondergebracht in het RVP, 1957-2006.

Aandoening	Jaar	Opmerkingen
Difterie (D)	1957 ^a	Tot 1962 als DKT, daarna als DKTP, vanaf 2003 als DKTPHib(HepB)
Kinkhoest (K)	1957 ^a	Tot 1962 als DKT, daarna als DKTP, vanaf 2003 als DKTPHib(HepB)
Tetanus (T)	1957 ^a	Tot 1962 als DKT, daarna als DKTP, vanaf 2003 als DKTPHib(HepB)
Polio (P)	1957 ^a	Tot 1962 separaat, daarna als DKTP, vanaf 2003 als DKTPHib(HepB)
Rubella (rodehond, R)	1974	Tot 1987 alleen voor 11-jarige meisjes, daarna als BMR voor jongens en meisjes
Mazelen (M)	1976	Tot 1987 separaat, daarna als BMR
Bof (B)	1987	Als BMR
Hepatitis B (HepB) - kinderen van draagsters	1989	Kinderen van HBsAg-positieve moeders (virusdraagsters); koppeling aan RVP geformaliseerd in 2003, separaat en als DKTPHibHepB
Haemophilus influenzae type b (Hib)	1993	Tot 2003 separaat, daarna als DKTPHib
Meningokokken C (MenC)	2002	Separaat
Hepatitis B (HepB) - kinderen met verhoogd infectierisico	2003	Kinderen van wie één of beide ouders afkomstig is uit een land waar de prevalentie van hepatitis B-dragerschap > 2% is, als DKTPHibHepB
Pneumokokken	2006	Separaat

^a Alle kinderen geboren na 1945 werden opgeroepen voor vaccinatie.

Tabel 2 Rijksvaccinatieprogramma, schema op 1 december 2006.

Leeftijd (maanden/jaren)	Injectie 1	Injectie 2
0 maanden	HepB ^a	
2 maanden	DaKTPHib / DaKTPHibHepB ^a &	Pneumokokken
3 maanden	DaKTPHib / DaKTPHibHepB ^a &	Pneumokokken
4 maanden	DaKTPHib / DaKTPHibHepB ^a &	Pneumokokken
11 maanden	DaKTPHib / DaKTPHibHepB ^a &	Pneumokokken
14 maanden	MenC	BMR
4 jaar	DaKTP	
9 jaar	DTP	BMR

^a Kinderen van HbsAg-positieve moeders (virusdraagsters)

& Kinderen van wie één of wie één of beide ouders afkomstig is uit een land waar de prevalentie van hepatitis B-dragerschap > 2% is
D=difterie; aK=kinkhoest; T=tetanus; P=polio ; Hib=*Haemophilus influenzae* type b;
B=bof; M=mazelen; R=rodehond; MenC=meningokokken type C

In tabel 3 staan de momenten waarop kinderen in het huidige programma worden gevaccineerd, naast de andere taken en contactmomenten van de jeugdgezondheidszorg.

2.2 Veranderingen in uitvoering en vaccinproductie

Rol van consultatiebureaus, Clb en gemeentelijke administraties

De uitvoering van het huidige RVP maakt inmiddels onderdeel uit van het Basis-takenpakket Jeugdgezondheidszorg en vindt plaats bij de consultatiebureaus voor zuigelingen en kleuters, verspreid over het land. In 2005 is de coördinatie en centrale aansturing van het RVP ondergebracht in het nieuw opgerichte Centrum voor Infectieziektebestrijding (CIb), dat valt onder het RIVM. Het RVP wordt gefinancierd op basis van de Algemene Wet Bijzondere Ziektekosten (AWBZ); deelname is kosteloos. De totale kosten van het RVP bedragen ongeveer 56 miljoen euro per jaar. Dat is minder dan 10 procent van de totale uitgaven aan gezondheidsbevordering en -bescherming en minder dan 0,15 procent van het totaal aan kosten voor volksgezondheid (tabel 4).

Tabel 3 Huidige contactmomenten Jeugdgezondheidszorg (Vereenvoudigd naar: ¹⁷).

Leeftijd	Organisatie	Andere taken, onder andere:	Vaccinaties
4 ^e tot 7 ^e dag	Huisbezoek	PKU en 13 overige metabole stoornissen, CHT, AGS, sikkelcelanemie, screening perceptief gehoorsverlies	-
2 ^e week	Huisbezoek	Algemene anamnese, sociaal milieu, dossiervorming	-
4 ^e week	Consult	Algemene anamnese, aangeboren afwijkingen, groei, beoordeling contra-indicaties RVP	-
8 ^e week	Consult	Groei	+
3 maanden	Consult	Ontwikkelingsonderzoek, groei	+
4 maanden	Consult	Groei	+
6 maanden	Consult	Ontwikkelingsonderzoek, groei	-
7,5 maand	Consult	Voedingsadviezen, motoriek, spraak-/taalontwikkeling	-
9 maanden	Consult	Ontwikkelingsonderzoek, groei, vroegtijdige onderkenning visusstoornissen	-
11 maanden	Consult	Groei	+
14 maanden	Consult	Ontwikkelingsonderzoek, groei	+
18 maanden	Consult	Opvoedingsvragen, pedagogische observatie, anticiperende voorlichting	-
2 jaar	Consult	Groei, spraak en taal, opvoedingsvragen	-
3 jaar	Consult	Spraak en taal, opvoedingsvragen, pedagogische observatie, opsporing visuele stoornissen	-
3,9 jaar	Consult	Groei, opsporing visuele stoornissen	+
5 jaar	School	Screening spraak- en taalstoornissen	-
5 jaar of groep 2 basisonderwijs	School	Groei, omgaan met andere kinderen, psychosociale ontwikkeling, emotioneel functioneren, opsporing visuele stoornissen	-
9 jaar	Massaal	-	+
10 jaar of groep 7 basisonderwijs	School	Groei, houdingsafwijkingen, psychosociale ontwikkeling, emotioneel en sociaal functioneren, pesten/geweld	-
13 jaar of klas 2 voortgezet onderwijs	School	Groei, houdingsafwijkingen, puberteit, schoolverzuim	-

Tabel 4 Uitgaven aan gezondheidsbevordering en -bescherming in miljoenen euro, 2004 (Bron: brancherapporten VWS, Cijfers en feiten preventie, 2005, geciteerd in Diagned, juni 2006).

Programma	Uitgaven (miljoenen euro)
Bevolkingsonderzoek borstkanker	43,0
Bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker	26,9
Pre- en postnatale preventie	17,9
Nationaal programma grieppreventie	36,5
Rijksvaccinatieprogramma	55,9
Overig, waaronder SOA-klinieken, FH-screening	9,8
Gedragsgesichte gezondheidsbevordering	16,5
Voorkomen/opsporen van (niet-)infectieziekten	31,1
Toegankelijkheid en kwaliteit openbare gezondheidszorg	192,5
Coördinatie en nazorg bij crises en rampen	6,8
Consumenten- en productveiligheid	86,7
Programmering onderzoek/ontwikkeling	100,4
Ouder- en kindzorg/dieetadvisering	47,4
Totaal preventie en gezondheidsbescherming	671,3
Totale zorguitgaven, inclusief begrotingsuitgaven	44 642,4

Voor administratie en verdeling van de vaccins zijn er de provinciale entadministraties (Amsterdam en Rotterdam hebben een eigen entadministratie). De Gemeentelijke Basisadministratie (GBA) vormt de bron voor de gegevens van de op te roepen kinderen. De entadministraties worden door de GBA geïnformeerd over alle geboorten en verhuizingen van kinderen die voor het RVP in aanmerking komen. De kinderen krijgen oproepen voor de vaccinaties op de in de tabel 2 vermelde tijdstippen. Als de inenting niet tijdig plaatsvindt, wordt schriftelijk of door een huisbezoek opnieuw een verzoek gedaan om deel te nemen. De provinciale entadministraties zijn geautomatiseerd. Naar verwachting worden ze in de loop van 2007 samengevoegd en ondergebracht bij het CIb.

Het CIb coördineert de communicatie met het publiek en de medewerkers van de consultatiebureaus. Daarvoor worden onder andere een website (www.rvp.nl) en een uitgebreide reeks folders ingezet over het RVP, de doelziekten en de vaccins. Er zijn folders in 16 talen.

Bij het CIb bevindt zich het landelijke loket voor melding van vermoede bijwerkingen van de vaccinaties van het RVP. Deze gegevens vormen de kern van de passieve bewaking van de veiligheid van het RVP. De veiligheid wordt ook actief bewaakt door gericht onderzoek naar bijwerkingen. Het CIb evalueert de effectiviteit van het RVP aan de hand van surveillanceprogramma's voor de doelziekten.

Rol van het NVI

Het Nederlands Vaccin Instituut (NVI) produceert of koopt de vaccins voor het RVP. In veel landen over de hele wereld lag de productie van vaccins voor nationale vaccinatieprogramma's aanvankelijk in handen van instituten voor volksgezondheid. In de meeste westerse landen is na een grote fusiegolf de nationale vaccinproducent echter van het toneel verdwenen. Die fusiegolf was het gevolg van de hoge kosten van het vereiste veiligheidsbeleid en de toenemende kosten bij het ontwikkelen van nieuwe vaccins. In de westerse wereld zijn er nu nog slechts enkele grote producenten van de basisvaccins voor zuigelingen over. In nog slechts enkele westerse landen zijn nationale vaccinproducenten actief. Nederland is er daar dus één van.

Doordat nog maar een beperkt aantal producenten actief is, is de capaciteit ook afgenomen. Het is niet te verwachten dat die schaarste op korte termijn zal afnemen, omdat het opstarten van nieuwe fabrieken veel tijd vergt, de winstmarges lager zijn dan bij andere geneesmiddelen en er een toenemende vraag is uit ontwikkelingslanden. Onder andere in de Verenigde Staten heeft deze situatie al herhaalde malen tot rantsoenering van vaccins geleid.

Het belang van expertise op het gebied van infectieziekten en vaccinbereiding en het belang van productiecapaciteit is voor velen opnieuw duidelijk geworden bij de discussies over bioterrorisme in de nasleep van de aanslagen op 11 september 2001 in New York en Washington. Voor de Nederlandse overheid was deze ontwikkeling mede aanleiding voor de instelling van het Nederlands Vaccin Instituut (NVI), bij kabinetsbesluit van 1 februari 2002.

Het NVI bestaat uit de verzelfstandigde onderdelen voor vaccinontwikkeling en -productie van het RIVM en de Stichting Volksgezondheid en Milieu (SVM). Eén van de taken van het NVI is de levering van vaccins voor het RVP. Het NVI heeft daarbij de mogelijkheid de vaccins zelf te ontwikkelen of ze in te kopen.

De commissie oordeelde eerder al dat het NVI, als kennisinstituut en productiefaciliteit, van groot belang is voor de volksgezondheid. De commissie pleitte er daarbij wel voor advisering over de vaccinkeuze, inkoop en productie van elkaar gescheiden te houden, om zo belangenverstrengeling te vermijden.⁶

2.3 Wisselingen in vaccinatiegraad

2.3.1 Hoge landelijke vaccinatiegraad

In de Inentingswet van 1939 oefende de overheid nog aanzienlijke drang uit om kinderen te laten vaccineren tegen pokken. Bij de opzet van het RVP is het uit-

gangspunt echter steeds geweest dat ouders vrijwillig moeten kunnen besluiten om hun kinderen al dan niet te laten inenten. Een goed voorlichtingsprogramma en een sluitende registratie van de inenting zijn dan wel essentieel om de vaccinatiegraad te behalen die nodig is om infectieziekten te voorkomen.

De acceptatie van het RVP is vanaf het begin hoog geweest. In 1955, dus voor de feitelijke start van het RVP, werd volgens gegevens uit de verslagen van de Geneeskundige Hoofdingspectie bij ongeveer 56 procent van de kinderen de eerste drie DKT-prikken toegediend. In 1960, na de start van het RVP, was dit percentage gestegen tot 83 procent.

In 1962 werd het DKTP-combinatievaccin geïntroduceerd. Mede daardoor steeg de vaccinatiegraad aanzienlijk: 96 procent van de kinderen ontving de eerste drie prikken, in 91 procent werd ook de herhalingsinjectie op 11 maanden toegediend. Een belangrijke reden voor de hoge opkomst in ons land is waarschijnlijk de koppeling van de entadministratie aan de bevolkingsadministratie.

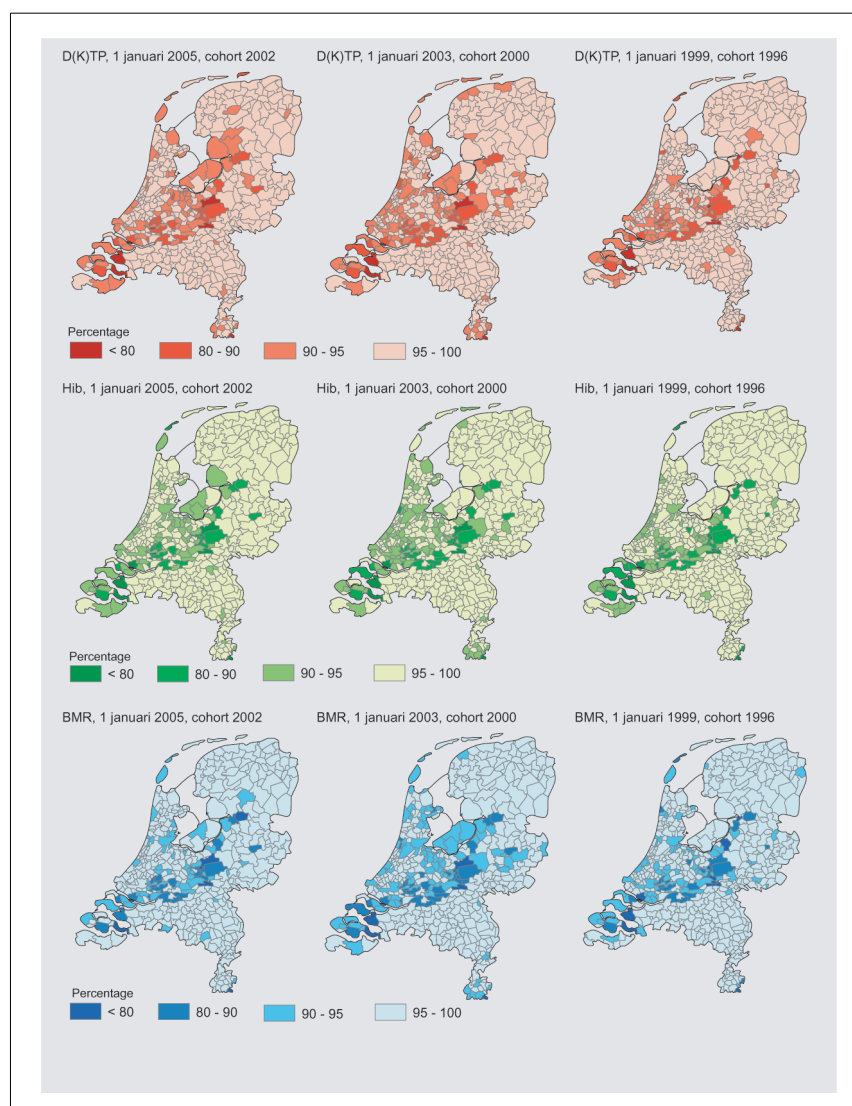
De vaccinatiegraad voor de primaire DKTPHib-vaccinaties van zuigelingen en de BMR- en meningokokken C-vaccinaties van peuters bedraagt op dit moment ruim 95 procent. Dat geldt ook voor de herhalingsinenting tegen DKTP van kleuters en tegen DTP- en BMR van negen jaar oude kinderen (zie tabel 5).

2.3.2 *Regionale en sociale verschillen*

De vaccinatiegraad is echter niet overal hoog, maar kent een grote geografische variatie. In een strook die zich uitstrekt van Zeeland in het Zuidwesten, via delen van Zuid-Holland, Noord-Brabant, Utrecht en Gelderland tot in de kop van Overijssel in het Noordoosten, is de vaccinatiegraad in diverse gemeenten aanmerkelijk lager dan het huidige landelijke gemiddelde van ruim 95 procent. In sommige gemeenten bedraagt de vaccinatiegraad zelfs minder dan 80 procent (figuur 1). Het betreft hier gemeenten met relatief veel bevindelijk gereformeerde inwoners. Een deel van deze gemeenschappen staat om principiële redenen afwijzend tegenover vaccinatie. Zij zien vaccinatie als een ontkenning van de goddelijke voorzienigheid. Het gebied in de figuur met een plaatselijk lage vaccinatiegraad wordt naar analogie van een overwegend orthodox christelijk gebied in het Zuidoosten van de VS wel kortweg de bible belt genoemd.

Er zijn in Nederland nog andere groepen die vaccinatie afwijzen vanwege levensovertuiging. Daarbij gaat het onder andere om mensen met een antroposofische achtergrond. In de antroposofische zienswijze kan ziekte een versterkend effect hebben op lichaam en geest. Een natuurlijke infectie verdient daarbij volgens sommige antroposofen de voorkeur boven vaccinatie.

Ook onder sommige groepen hoogopgeleide ouders (naar analogie van de *bible belt* wel aangeduid als ‘de grachtengordel’) heerst de mening dat vaccinatie in sommige gevallen schadelijk zou kunnen zijn voor het opgroeiende kind. Daarbij gaat het relatief vaak om combinatievaccins. De commissie bespreekt eventuele overbelasting van het immuunsysteem door meervoudige vaccinatie in paragraaf 3.3. Een verschil met de groepen van christelijke principiële weigeraars is dat antroposofische ouders en ouders die vaccinatie om nog weer andere principiële redenen afwijzen in het algemeen niet in clusters samenwonen. Daardoor ontstaat in deze groepen niet zo snel het risico van een epidemie. Problemen kunnen zich wel relatief snel voordoen op scholen op antroposofische grondslag. Clusters van niet-gevaccineerden zoals in gemeenschappen die om principiële redenen afwijzend staan tegenover vaccinatie, zijn in Nederland zeer belangrijk geworden voor de epidemiologie van polio, mazelen en rodehond (zie paragraaf Relatie tussen effectiviteit en vaccinatiegraad).



Figuur 1 Vaccinatiegraad voor D(K)TP, Hib en BMR, Nederland per gemeente: percentage zuigelingen volledig geïmmuniseerd voor de cohorten 1996, 2000 en 2002. Bron: RIVM en Landelijke Vereniging van Entadministraties.¹⁸

Tabel 5 Vaccinatiegraad in procenten per 1 januari 2005, per cohort en naar soort vaccinatie (bron: LVE en RIVM)¹⁸.

Geb. jaar	DKTP 11mnd.	Hib 11mnd.	Men C 14mnd.	Mazelen 14mnd.	BMR 14mnd.	DTP 4 jaar	BMR 4 jaar	aK 4 jaar	DTP 9 jaar	BMR 9 jaar	Rubella meisjes
1970	90,8								92		90
1971	91,7					93			92		91
1972	90,5					93			92		92
1973	88,7					95			92		92
1974	89,8					95			93		93
1975	92,7			81,9		93			93		93
1976	93,4			86,6		92			94		93
1977	93,9			90,7		93			94		93
1978	94,1			90,9		92			93,2	90,9	x
1979	94,1			91,3		93			94,1	92,4	
1980	94,5			92,3		92			93,8	92,9	
1981	94,5			92,5		93			94,2	93,6	
1982	94,8			92,1		93	89,1		94,7	94,1	
1983	95,0			92,7		93,0	91,5		94,3	86,5	
1984	95,1			92,7		93,6	92,6		94,0	88,9	
1985	93,8			80,2	12,6	93,1	94,5		94,2	94,2	
1986	94,1			x	93,5	93,1	94,9		95,3	96,0	
1987	94,2				94,0	94,2	x		95,3	96,0	
1988	93,3				93,8	93,7			95,0	95,7	
1989	93,6				94,3	92,6			95,1	96,0	
1990	94,9				94,9	92,7			95,0	96,0	
1991	94,7				94,0	94,5			95,2	96,1	
1992	92,8				93,9	94,7			95,5	96,0	
1993	93,1				93,9	94,4			95,0	97,6 ³	
1994	95,4	95,4			95,8	94,3			95,1	97,7	
1995	95,9	95,9			96,1	94,5					
1996	95,9	96,1			95,8	94,4					
1997	95,6	95,7			95,6	94,4					
1998	95,3	95,5			95,6	95,1		92,1			
1999	95,2	95,3			95,4	95,2		93,0			
2000	95,1	95,3			95,2						
2001	95,3	95,5	56,2 ²		95,8						
2002	95,8	96,0	95,5		96,3						

x = Beëindiging van de betreffende vaccinatie

1 = Voor de cohorten 1970-1986 werd als peildatum 1 september 1972-1988 aangehouden. Voor cohorten vanaf 1987 geldt als peildatum 1 januari, te beginnen bij 1 januari 1990.

2= Omdat slechts een deel van dit geboortecohort in aanmerking kwam voor reguliere vaccinatie (alleen zuigelingen geboren na 1 juni 2001) kan dit percentage globaal omgerekend worden naar een landelijk percentage van (12/7 x 56,2) 96,3 %. Gecorrigeerde schattingen voor het vaccinatiepercentage van Men C voor kinderen van 12 maanden tot en met 18 jaar zijn terug te vinden in de Nationale Atlas Volksgezondheid (www.zorgatlas.nl; zoek op 'meningokokken C'). Deze getallen zijn gebaseerd op vaccinaties tijdens de campagne opgeteld bij vaccinaties die via de huisarts zijn gegeven vóór de campagne. Volgens de Atlas bedraagt de vaccinatiegraad voor Men C voor kinderen van 12 maanden tot en met 18 jaar na de campagne van 2002 94,1%¹⁴.

3= De stijging ten opzichte van cohort 1992 is grotendeels te verklaren door een administratieve verandering. Voor de provincies Zeeland, Zuid-Holland en een deel van Noord-Holland (Amsterdam) is de definitie van deze variabele in 2004 veranderd van 'het aantal 9 jarigen dat 2 BMR vaccinaties heeft ontvangen' naar 'het aantal 9 jarigen dat tenminste de eerste vaccinatie heeft ontvangen'. Voor de andere provincies werd deze definitie altijd al gebruikt. Als de drie genoemde provincies buiten beschouwing worden gelaten, is de vaccinatiegraad voor BMR schoolkinderen (2004 ten opzichte van 2003) gestegen met 0,2%.

2.4 Effecten op sterfte en ziekte

2.4.1 Omschrijving van begrippen

Uiteindelijk dient het RVP beoordeeld te worden op zijn effectiviteit: de mate waarin een vaccinatie leidt tot minder sterfte en ziekte. Belangrijk is daarbij het onderscheid met werkzaamheid. De werkzaamheid is een eigenschap van een vaccin die losstaat van de bevolking waarin het wordt toegepast; het betreft de beschermende werking onder ideale, experimentele omstandigheden. In die ideale omstandigheden is de werkzaamheid gedefinieerd als het percentage waarmee het risico op infectie bij gevaccineerden verminderd is vergeleken met niet-gevaccineerde personen. De werkzaamheid kan het beste bepaald worden in een gerandomiseerde placebogecontroleerde trial.

In de praktijk zal het effect van vaccinatie meestal minder gunstig zijn. Effectiviteit is de maat voor het effect in de praktijk. Er zijn veel redenen waarom die doeltreffendheid minder groot kan zijn dan werkzaamheid. Zo kan de (genetische) samenstelling van de bevolking afwijken van die in de onderzoekspopulatie. Daarnaast kan de ziektelast in de bevolking lager zijn, en kan het gebruikte vaccinatieschema afwijken van dat in het onderzoek. Verder kunnen de verschillende onderdelen van combinatievaccins elkaar negatief beïnvloeden. Het kan ook zijn dat in de praktijk relatief veel mensen hun (herhalings)vaccinatie te laat of zelfs niet krijgen.

Om de effectiviteit te bepalen is dan ook onderzoek nodig dat zoveel mogelijk aansluit bij de gewone gang van zaken in het vaccinatieprogramma. Anders dan bij het bepalen van de werkzaamheid gaat het er daarbij niet om het maximale effect te meten, maar om het effect in de praktijk zo goed mogelijk in te schatten. Volgens huidige maatstaven moet de werkzaamheid van nieuwe vaccinaties eerst beoordeeld worden in een studiegroep onder gecontroleerde omstandigheden. In het ideale geval vindt vervolgens effectiviteitsonderzoek plaats in de bevolking die gevaccineerd gaat worden, bijvoorbeeld de Nederlandse. Anders dan de werkzaamheid verschilt de doeltreffendheid namelijk tussen populaties. In de praktijk wordt voor inschatting van de effectiviteit soms echter gebruik gemaakt van onderzoek in een met de Nederlandse vergelijkbare populatie.

De uiteindelijke toets is echter het verloop van het aantal infecties in de bevolking: dat maakt duidelijk of een eenmaal ingevoerde vaccinatie inderdaad de beoogde bescherming biedt. Gekeken kan worden naar de effecten van de vaccinatie bij het terugbrengen van sterfte en naar de effecten bij het reduceren

van de ziektelast. Daarvoor staan de volgende bronnen ter beschikking: sterftegegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek, gegevens over ziekenhuisopnamen, gegevens van de aangifte van infectieziekten en laboratoriumbevindingen.¹⁹

Daarbij is het dan wel weer moeilijker om de effectiviteit in maat en getal uit te drukken. Anders dan in gecontroleerd onderzoek is het dan immers niet eenvoudig om het risico op infectie te vergelijken bij personen die wel en niet gevaccineerd zijn.

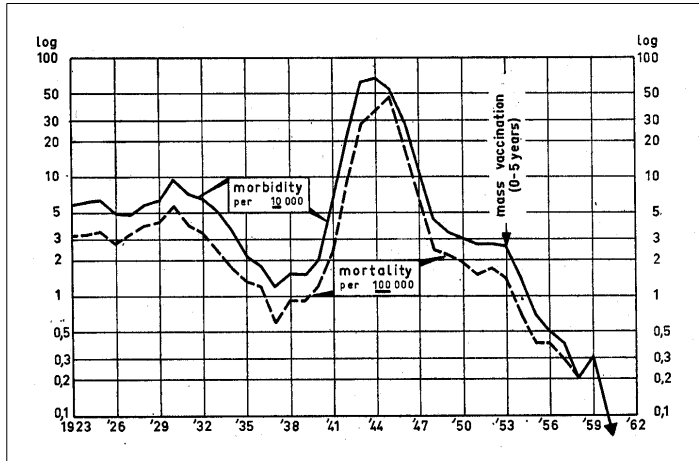
2.4.2 Reductie van sterfte

Wat waren de effecten van het RVP op de sterfte in de bevolking zoals die uit de beschikbare bronnen naar voren komen? In de eerste helft van de twintigste eeuw vormden kinderziekten waartegen het RVP zich richt nog belangrijke oorzaken van kindersterfte: difterie, kinkhoest, mazelen en meningokokkeninfecties.¹⁹

Vaccins kwamen vanaf het midden van de twintigste eeuw op grote schaal beschikbaar. De sterfte en de ziektelast, die tot in de twintigste eeuw voor het belangrijkste deel veroorzaakt werden door infectieziekten, waren in Nederland toen al sterk afgenomen (zie tabel 6). De belangrijkste verklaringen daarvoor zijn: verbetering van de voedingstoestand en de woonomstandigheden, het beschikbaar komen van goed drinkwater, toezicht op de hygiënische productie van levensmiddelen en de beschikbaarheid van veilig (schoon) drinkwater.

Tabel 6 Sterfte per 10 000 kinderen, in leeftijdsgroepen per jaar, Nederland 1860-1960 (Bron: ²⁰).

Leeftijd (jaren) Periode	< 1	1-4	5-14	15-19
1860-1864	2120	400	85	60
1895-1899	1710	180	30	40
1910	1150	130	23	28
1920	830	100	21	33
1930	540	52	14	18
1940	400	36	11	17
1950	250	17	5	7
1960	160	12	4	5



Figuur 2 Aangiften van en sterfte door difterie, Nederland 1923-1961 (Bron: ²⁰).

Door het gebruik van vaccins in publieke programma's werd de daling van de sterfte en de ziektelast door infectieziekten in de tweede helft van de twintigste eeuw versterkt. Door de invoering van algemene vaccinatie verdween kinderverlamming goeddeels als doodsoorzaak. De sterfte door difterie kwam na de invoering van de massale DKT-vaccinatie in 1953 volledig tot stilstand (figuur 2) - daarna deden zich alleen nog gevallen van import voor.

Voor kinkhoest en tetanus is de invloed van vaccinatie op sterfte minder duidelijk. Bij deze ziekten was er al een sterke daling en deze zette zich voort na invoering van vaccinatie. De sterfte door kinkhoest daalde van circa 1000 gevallen per jaar aan het begin van de twintigste eeuw via circa 100 in 1950 tot 30 in 1955. Na invoering van de vaccinatie in 1957 kwam het aantal sterfgevallen door kinkhoest praktisch op nul, maar na 1995 zijn weer incidentele sterfgevallen gemeld, vooral bij kinderen die nog niet of nog niet volledig gevaccineerd waren. Sporadisch komen nog tetanusinfecties voor bij niet of niet volledig gevaccineerde personen.

De sterfte door mazelen bedroeg aan het begin van de twintigste eeuw nog meer dan 2500 per jaar, maar bij introductie van vaccinatie, in 1976, was deze al teruggelopen tot enkele gevallen per jaar. Dat mazelen ook in Nederland nog steeds een potentieel dodelijke ziekte is bleek toen bij een epidemie in een niet-gevaccineerde gemeenschap in 1999/2000 drie kinderen overleden.

Invoering in 1993 van vaccinatie tegen infecties met *Haemophilus influenzae* type b (Hib) had een duidelijke invloed op de sterfte onder kinderen: van 6 in 1991, 4 in 1992 en 3 in 1993 en in 1994, naar 1 in 1995 en 0 in 1996.

Door invoering van algemene vaccinatie tegen meningokokken C-infecties in 2002 worden naar schatting jaarlijks 20 sterfgevallen voorkomen.² Van de in 2006 ingevoerde vaccinatie tegen pneumokokken zijn nog geen effecten bekend. Naar schatting worden door deze infectie per jaar 16 sterfgevallen onder kinderen en 62 sterfgevallen in andere leeftijdsgroepen voorkomen.³

2.4.3 Reductie van ziekte

Welke effecten heeft het RVP gehad op de ziektelast in ons land? Hieronder volgt een overzicht per ziekte.

Polio

Ook als het gaat om ziektelast is de invloed van de poliovaccinatie onmiskenbaar. De eerste helft van de twintigste eeuw werd gekenmerkt door grote landelijke epidemieën van kinderverlamming. Na invoering van algemene vaccinatie hebben zich alleen nog beperkte epidemieën van polio voorgedaan in gemeenschappen van niet-gevaccineerde religieus bezwaarden, in 1978 (110 gevallen) en 1992-1993 (71 gevallen). Nederland heeft zich internationaal verplicht om al het mogelijke te doen om dergelijke epidemieën te voorkomen. Ze vormen namelijk een bron voor verdere verspreiding en een bedreiging voor het streven om polio wereldwijd uit te roeien.

Difterie en tetanus

Verder zijn difterie en tetanus vrijwel uit Nederland verdwenen sinds de invoering van de algemene vaccinatie. Daarmee is dus ook de ziektelast die met die ziekten gepaard ging vrijwel geheel weggenomen.

Kinkhoest

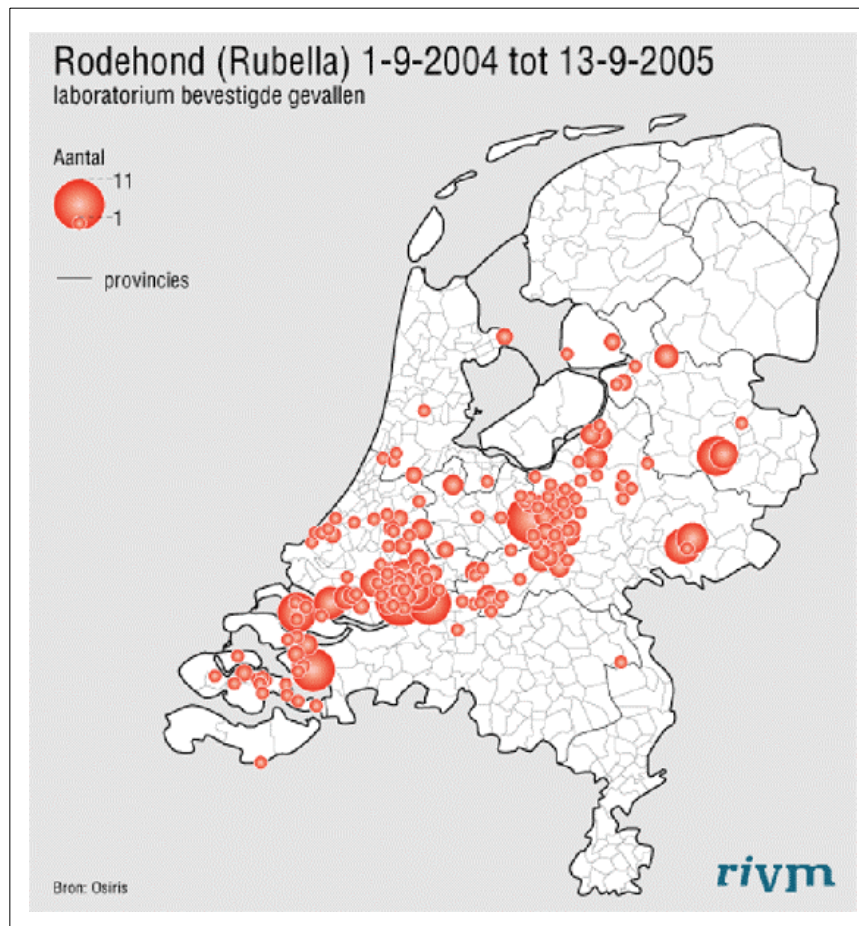
Omdat artsen tot 1976 niet verplicht waren gevallen van kinkhoest te melden is de doeltreffendheid van kinkhoestvaccinatie niet eenvoudig te beoordelen. Ook na de invoering van de meldingsplicht blijven er onduidelijkheden, onder andere doordat de casusdefinitie een aantal malen herzien is. Het is waarschijnlijk dat de vaccinatie tot in de jaren '80 van de vorige eeuw erg effectief is geweest.

Ondanks de hoge vaccinatiegraad is kinkhoest in Nederland echter endemisch gebleven, met om de paar jaar een epidemie. In het midden van de jaren '80 was er, door verlaging van de vaccindosis, een epidemische verheffing in het aantal gevallen. Vanaf het midden van de jaren '90 deed zich ook een aantal malen een epidemie van kinkhoest voor. Deze epidemieën duiden op een verminderde effectiviteit van het in Nederland gebruikte vaccin, samenhangend met de specifieke eigenschappen van dat vaccin en selectie van circulerende bacteriestammen die afwijken van die in het vaccin.

In 2005 is daarom een nieuw, acellulair kinkhoestvaccin ingevoerd.⁶ Een dergelijk acellulair vaccin wordt al sinds 2001 met succes aan vierjarige kinderen gegeven. Een probleem is echter dat de bescherming door vaccinatie tegen kinkhoest slechts zo'n zes tot acht jaar duurt. Oudere kinderen en volwassenen spelen een rol bij het in stand houden van de circulatie van de bacterie. Het is nog onduidelijk welke maatregelen nodig zijn om de zeer jonge zuigelingen te beschermen voor wie de ziekte het gevaarlijkst is. Na het tussentijdse advies van de commissie over vaccinatie tegen kinkhoest is daarom een onderzoek gestart naar de infectiebronnen van deze zeer jonge zuigelingen. De resultaten van dit onderzoek worden eind 2007 verwacht.

Mazelen, rodehond en bof

Ook op het optreden van mazelen, rodehond en bof is de invloed van vaccinatie onmiskenbaar. Sinds de invoering van algemene vaccinatie bedraagt het aantal gevallen van mazelen in Nederland minder dan 1 per miljoen per jaar. Die incidentie behoort tot de laagste in Europa. Om de vijf tot zeven jaar doen zich echter epidemieën voor in ongevaccineerde gemeenschappen. Voor de laatste maal was dat het geval in 1999/2000, toen bijna 3300 ziektegevallen geregistreerd werden.



Figuur 3 Gevallen van rodehond (door het laboratorium bevestigd), Nederland, 1-9-2004 tot 13-9-2005 (Bron: ²¹).

Dan de effecten op de ziektelast door rodehond. Na invoering van algemene vaccinatie van zowel meisjes als jongens in 1987 daalde het aantal ziekenhuisopnamen in verband met het congenitaal rubellasyndroom van 40 in 1980 tot minder dan één per jaar.²² Tussen september 2004 en september 2005 deed zich echter een epidemie van rodehond voor, voornamelijk onder personen die vaccinatie weigerden op religieuze gronden (figuur 3). Voor zover bekend werden 32 zwangere vrouwen geïnfecteerd. Onder hun kinderen hebben zich 15 gevallen van congenitale rubellavirusinfectie (CRI) voorgedaan. In negen gevallen hebben de

kinderen congenitale afwijkingen die met het congenitaal rubellasyndroom geassocieerd kunnen worden. In twee gevallen was intra-uteriene vruchtdood opgetreden.²¹

Voor de invoering van de algemene vaccinatie tegen de bof, in 1987, werden per jaar 300-800 kinderen met bofmeningitis in een ziekenhuis opgenomen. Dergelijke ziekenhuisopnamen zijn nu nog slechts sporadisch nodig. In 2004 en 2005 hebben zich bij gevaccineerde middelbare scholieren doorbraakinfecties met een speciale variant van het virus voorgedaan.

Hib

Na de invoering van de vaccinatie tegen invasieve infecties met *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in 1993 daalde het aantal invasieve infecties door die verwekker sterk, van ongeveer 700 per jaar tot een minimum van 12 in 1999. Sindsdien is echter weer een toename waargenomen, tot 49 in 2004.²³ Een mogelijke verklaring voor de toename is een vermindering van het aantal natuurlijke herinfecties. Meer dan nu het geval is hielden natuurlijke herinfecties vóór de invoering van de vaccinatie in 1993 de immuniteit in de bevolking in stand. Door zuigelingen te vaccineren is het aantal dragers geleidelijk afgenomen, wat nu geresulteerd kan hebben in een afname van de immuniteit in de bevolking.

Ook in het Verenigd Koninkrijk is, na een aanvankelijke sterke daling, een toename van Hib-ziekten gerapporteerd. Tot de factoren die daar een rol speelden behoorde de introductie van een acellulair kinkhoestvaccin. Het voorheen gebruikte cellulaire kinkhoestvaccin werkte namelijk versterkend (adjuverend) op de vaccinatie tegen Hib. Een belangrijker factor lijkt echter geweest te zijn het ontbreken in het Verenigd Koninkrijk van een herhalingsvaccinatie rond de leeftijd van een jaar. Overigens is zo'n herhalingsinjectie inmiddels ook in het Verenigd Koninkrijk ingevoerd. Intrigerend is het gegeven dat in Finland, waar het Hib-vaccin al meer dan 18 jaar in gebruik is, geen toename van het aantal Hib-ziekten is gevonden.

De commissie concludeert dat Hib-vaccinatie wel effectief is, maar zij vindt nader onderzoek nodig naar de bescherming op langere termijn en naar interacties met andere vaccinaties.

Meningokokken C

De invoering van vaccinatie tegen meningokokken C-infecties, in 2002, heeft geleid tot een sterke daling van het aantal invasieve infecties door meningokok-

ken C. In 2001 waren er nog 276 patiënten, in 2005 nog slechts vier, allen ouder en niet gevaccineerd. Uit kostenoverwegingen is destijds gekozen voor een eenmalige vaccinatie op de leeftijd van 14 maanden (aangevuld met een inhaalcampagne voor alle kinderen tot en met de leeftijd van 18 jaar). Achteraf blijkt dat een gelukkige keuze te zijn geweest, want in Nederland hebben zich, in tegenstelling tot landen waar de vaccinatie op de zuigelingenleeftijd is verstrekt, geen doorbraakinfecties voorgedaan.²⁴

Hepatitis B

Binnen het RVP worden twee groepen tegen hepatitis B gevaccineerd: 1) kinderen van wie de moeder draagster is van het virus en 2) kinderen van wie tenminste een van beide ouders afkomstig is uit een land waar hepatitis B veel voorkomt. Bij de eerste groep wordt vaccinatie ingezet als postexpositiebehandeling. Zonder deze behandeling hebben de kinderen een grote kans om net als hun moeder chronisch geïnfecteerd te raken. Bij een chronische hepatitis B-infectie bestaat het risico van infectie van gezinsleden en seksuele partners. Op de lange termijn dreigen levercirrose en leverkanker. Vaccinatie van deze groep vindt plaats sinds 1989, maar de koppeling aan het RVP is pas geformaliseerd in 2003. Per jaar worden naar schatting 200 infecties en 180 gevallen van dragerschap voorkomen.⁴ Bij de tweede groep dient de vaccinatie een louter preventief doel. Deze kinderen hebben in hun sociale omgeving een relatief grote kans om met dragers in aanraking te komen en zodoende geïnfecteerd te raken. Volgens een modelberekening ontstaan zonder de vaccinatie per jaar in de gehele bevolking 1150-2550 infecties, waarvan 90-220 infecties chronisch worden en resulteren in dragerschap. Van de dragers is 27-36 procent jonger dan 15 jaar. Door vaccinatie wordt infectie van deze groep kinderen grotendeels voorkomen.⁵

Pneumokokken

De effecten van de pas ingevoerde vaccinatie tegen pneumokokken zijn nog niet bekend. De Gezondheidsraad schatte eerder dat per jaar 56 gevallen van meningitis, 103 van sepsis, 1800 van longontsteking en 52 000 van middenoorontsteking voorkomen worden onder kinderen in de leeftijd van nul tot tien jaar. De vaccinatie voorkomt daarnaast naar schatting per jaar 29 gevallen van meningitis en 205 van sepsis in andere leeftijdsgroepen.³

2.4.4 Relatie tussen effectiviteit en vaccinatiegraad

Van verscheidene doelziekten van het RVP is bekend dat bij vaccinatiepercentages lager dan 90 à 95 procent epidemieën kunnen optreden. In Nederland hebben zich sinds 1990 in gemeenschappen die om principiële redenen afwijzend staan tegenover vaccinatie epidemieën voorgedaan van polio (1993), mazelen (1999-2000) en rodehond (2004-2005). De epidemie van polio betrof 71 ziektegevallen en twee sterfgevallen. Bij de epidemie van mazelen ging het om 3292 ziekte- en drie sterfgevallen. De epidemie van rodehond is beschreven in paragraaf 2.4.3.

Clusters van niet-gevaccineerden, zoals in gemeenschappen die om principiële redenen afwijzend staan tegenover vaccinatie, zijn in Nederland zeer belangrijk geworden voor de epidemiologie van polio, mazelen en rodehond. Via contacten met vergelijkbare gemeenschappen in het buitenland bestaat het risico dat het micro-organisme dat een ziekte veroorzaakt hier (weer) wordt geïntroduceerd. Omgekeerd heeft zich na epidemische verheffingen van polio, mazelen en rodehond in deze gemeenschappen in Nederland ook verspreiding voorgedaan naar gerelateerde gemeenschappen in het buitenland, onder andere naar Canada. Daardoor wordt de uitroeiing van polio en mazelen bemoeilijkt.

Het valt te vrezen dat zich ook in de komende tijd af en toe epidemieën in deze gemeenschappen zullen voordoen. Dergelijke epidemieën kunnen een bron vormen voor de verspreiding naar andere delen van de bevolking die onvoldoende beschermd zijn. Ten tijde van de epidemie van mazelen in ongevaccineerde gemeenschappen in 1999-2000 deden zich bijvoorbeeld ook buiten deze gemeenschappen gevallen voor onder kinderen die nog niet gevaccineerd waren.

2.5 Bewaken van de veiligheid

Net als de werkzaamheid dient de veiligheid van vaccins idealiter beoordeeld te worden in goed opgezette, gecontroleerde en gerandomiseerde trials. Doorgaans wordt het onderzoek naar beide aspecten gecombineerd en maakt het onderdeel uit van de beoordeling voor toelating op de markt. De methodologie van onderzoek naar de veiligheid van vaccins kent diverse valkuilen, waardoor de frequentie en de ernst van bijwerkingen zowel onder- als overschat kan worden.^{25,26} Een registratiesysteem van bijwerkingen na toelating op de markt biedt als *postmarketing surveillance* in sommige gevallen een alternatief voor uitgebreid trialonderzoek, met name voor zeldzame bijwerkingen.

In Nederland bestaat een registratiesysteem voor bijwerkingen van de vaccins die gebruikt worden in het RVP. De registratie wordt bijgehouden door het CIb, dat hierover jaarlijks rapporteert.²⁷ Behalve bij het CIb kunnen meldingen echter ook binnenkomen bij de registratiehouder (fabrikant) of het Nederlands Bijwerkingen Centrum LAREB (www.lareb.nl). Er is een actief beleid naar het veld om de melding te doen bij het RIVM/CIb. Met LAREB zijn afspraken gemaakt voor uitwisseling van de meldingen.

De registratiehouder heeft een wettelijke plicht bijwerkingen te melden bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). De bijwerkingen die bij het CBG gemeld worden, worden in Europees verband beoordeeld. Dit kan leiden tot aanpassingen van de productinformatie of, in ernstige gevallen, tot het intrekken van de registratie. In dit verband is de definitie van ernstige bijwerkingen van de European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA, www.ema.eu.int) relevant: overlijden, ziekenhuisopname, verlenging van ziekenhuisopname of blijvende invaliditeit.

Omdat bijna alle jonge kinderen verschillende malen gevaccineerd worden en de gemelde verschijnselen en aandoeningen zich op deze leeftijd ook zonder vaccinatie kunnen voordoen, is bijzondere expertise nodig om te kunnen beoordelen of er een verband bestaat tussen de vaccinatie en de gemelde aandoening.

De commissie hecht groot belang aan de registratie, maar wijst ook op de beperkingen. Het betreft een passief systeem, waarbij alleen in het geval van een melding gegevens verzameld worden. Men mag verwachten dat de melding van ernstige aandoeningen na vaccinatie redelijk compleet is. De melding van minder ernstige en voorbijgaande verschijnselen na vaccinatie, die wel degelijk belastend kunnen zijn, is naar verwachting echter onvolledig.

Sinds 2004 voert het CIb ook actief en gericht onderzoek uit naar de frequentie van bijwerkingen. Dergelijk actief onderzoek kan verschillende doelen dienen: 1) om betrouwbare gegevens te verkrijgen over minder ernstige en voorbijgaande verschijnselen na vaccinatie, 2) om de volledigheid van de passieve registratie te kunnen beoordelen en 3) om specifieke vragen te kunnen beantwoorden, zoals beoordeling van frequentie en aard van bijwerkingen bij verandering van vaccins.

Er is geen algemeen geaccepteerde internationale classificatie van bijwerkingen. Er bestaat ook geen eenstemmigheid over de vraag welke verschijnselen na vaccinatie als ernstig beoordeeld moeten worden.

Vanwege het ontbreken van een algemeen aanvaarde classificatie van bijwerkingen naar ernst gebruikte de commissie in een eerder advies over vaccinatie tegen kinkhoest haar eigen indeling.⁶ Zij definieerde het begrip ‘ernstige bijwer-

king' als: 'overlijden', 'ernstige neurologische verschijnselen' of 'blijvende lichamelijke gevolgen'. Daarnaast onderscheidde de commissie de 'zeer belastende bijwerkingen', waaronder zij bijwerkingen verstaat die geen blijvende lichamelijke gevolgen hebben, maar die voor kind of ouders wel zeer belastend kunnen zijn en tot grote ongerustheid kunnen leiden. In deze tweede categorie vallen onder andere koortsstuipt, collaps en aanhoudend schreeuwend huilen. Alle bijwerkingen die niet in de eerste of tweede categorie vallen werden gegroepeerd in de categorie 'overige bijwerkingen'. Daarbij gaat het onder meer om verschijnselen rond de injectieplek, zoals pijn, zwelling of roodheid, om (hoge) koorts, malaise, slechte eetlust, overgeven, slaperigheid en om sufheid.

De vaccinaties van het RVP veroorzaken zelden of nooit ernstige bijwerkingen. Ook 'zeer belastende bijwerkingen' worden weinig gemeld. 'Overige bijwerkingen' komen relatief vaak voor. Bijwerkingen in deze laatste twee categorieën werden relatief vaak gemeld bij gebruik van het cellulaire kinkhoestvaccin. Sinds de overstap naar een acellulair kinkhoestvaccin, in 2005, is het totaal gemelde vermoede bijwerkingen sterk gedaald.²⁸

De Commissie Bijwerkingen Vaccinaties Rijksvaccinatieprogramma van de Gezondheidsraad toetste tot voor kort de beoordeling door het RIVM van meldingen van ernstige of bijzondere verschijnselen en alle verschijnselen met blijvende gevolgen. In het meest recente advies, over de jaren 2002-2003, concludeerde de commissie dat het aantal bijwerkingen van vaccinaties van het RVP gering is. Op een totaal van meer dan tweeëneenhalf miljoen vaccinaties waren er 74 meldingen van eventuele bijwerkingen die volgens afgesproken criteria aan de commissie zijn voorgelegd (62 ziektegevallen en 12 sterfgevallen). Voor 42 van 62 meldingen van ziektegevallen beoordeelde de Gezondheidsraad het verband tussen vaccinatie en ziekteverschijnselen als onwaarschijnlijk. Bij 15 meldingen werd een verband mogelijk geacht, en bij vijf waarschijnlijk. In deze 20 gevallen herstelden de kinderen weer van de bijwerkingen. Waar melding werd gemaakt van overlijden, bestond naar het oordeel van de commissie in zes gevallen geen verband met vaccinatie, en was een verband in vijf gevallen onwaarschijnlijk. Over één sterfgeval ontbraken voldoende gegevens voor een oordeel. Uit wat wél bekend was, kwam geen verband naar voren. In totaal ging het dus om twintig gevallen van ernstige, maar voorbijgaande klachten die mogelijk of waarschijnlijk verband hielden met vaccinatie.²⁹ Met ingang van de meldingen over 2004 is de hier genoemde toetsing van de beoordeling overgegaan naar een commissie van externe deskundigen bij het RIVM.

2.6 Keuze van doelgroepen

2.6.1 *Kinderen als oorspronkelijke doelgroep*

Het RVP is een vanuit de praktijk gegroeid publiek programma voor de bestrijding van kinderziekten. Er zijn goede redenen voor de huidige nadruk van het RVP op de vaccinatie van kinderen:

- 1 Veel aandoeningen doen zich al, of juist, op de kinderleeftijd voor. Deze zogeheten kinderziekten zijn juist de ziekten waartegen opbouw van goede immuniteit, ook door vaccinatie, mogelijk is.
- 2 Een goed vaccinatieprogramma gericht op kinderen biedt organisatorisch de beste kans om een hoge vaccinatiegraad te realiseren. Een hoge vaccinatiegraad is belangrijk om groepsimmuniteit te bereiken.

Groepsimmuniteit is het verschijnsel dat ook degenen die de ziekte nog niet hebben doorgemaakt en niet gevaccineerd zijn een bepaalde mate van bescherming genieten, doordat in een populatie veel mensen immuun zijn. Anders gezegd: door groepsimmuniteit kan het effect van vaccinatie versterkt worden en groter zijn dan je zou verwachten als je afgaat op het aantal gevaccineerde personen in een bevolking.

Als de door vaccinatie opgewekte weerstand langdurig of zelfs levenslang is, kan de aandoening bij een hoge vaccinatiegraad zelfs geëlimineerd worden, zonder dat letterlijk iedereen gevaccineerd is. Van bof, mazelen en rodehond is bijvoorbeeld bekend dat bij een vaccinatiegraad van ongeveer 90 à 95 procent de ziekte zich niet kan verspreiden. Dat percentage wordt in Nederland ook gehaald; daardoor worden deze ziektes met de algemene vaccinatie van kinderen afdoende bestreden.

Groepsimmuniteit doet zich alleen voor bij ziekten die van mens op mens worden overgedragen en speelt dus bijvoorbeeld geen rol bij vaccinatie tegen tetanus. Een andere voorwaarde is dat de vaccinatiegraad min of meer homogeen verdeeld moet zijn.

Alhoewel, zoals gezegd, ook andere factoren een rol spelen, heeft vaccinatie van kinderen er belangrijk toe bijgedragen dat veel ziekten vrijwel verdwenen zijn. Het bijzondere gewicht dat aan bescherming van kinderen wordt gehecht maakt dat een wenselijke verbetering van een bestaande vaccinatie voor jonge kinderen prioriteit zou kunnen krijgen boven introductie van een nieuwe vaccinatie voor andere leeftijdsgroepen.

2.6.2 Mogelijke uitbreiding naar andere groepen

Tot nu toe was het RVP gericht op het bestrijden van kinderziektes. De laatste jaren is echter steeds vaker sprake van uitbreiding naar andere groepen.

Volwassenen vaccineren tegen kinkhoest?

Als de duur van de bescherming door vaccinatie niet langdurig is, óf als de vaccinatiegraad onvoldoende hoog is, kan een ziekte zich ondanks vaccinatie van jonge kinderen toch in de bevolking handhaven. Een kinderziekte kan zich in zo'n geval ontwikkelen tot een aandoening die ook een risico vormt voor volwassenen.

Kinkhoest is hiervan een voorbeeld: voordat de vaccinatie daartegen werd ingevoerd, maakte bijna iedereen op gezette tijden een infectie met de bacterie door. Als er niet teveel tijd verliep tussen die infecties, kon de weerstand *geboosterd* (opgepept) worden voordat de bescherming tegen ziekte verloren was gegaan. Doordat de circulatie van de bacterie sinds de invoering van algemene vaccinatie van zuigelingen is afgenomen, komen oudere kinderen en volwassenen er nu minder mee in aanraking. Daardoor vermindert ook hun weerstand, zodat zij meer dan vroeger een risico lopen om kinkhoest te krijgen.

De ziekte heeft dan meestal een veel milder beloop dan bij kinderen; het veroorzaakt bij hen vooral een chronische hoest. Volwassenen met kinkhoest kunnen op hun beurt echter een bron zijn van infectie voor anderen, onder wie zeer jonge zuigelingen, die nog niet afdoende door vaccinatie beschermd zijn. Na de eerste prikken duurt het namelijk enkele maanden voordat de bescherming optimaal is. Juist in de eerste levensmaanden lopen zeer jonge zuigelingen dus een risico om geïnfecteerd te raken.

Om alle kinderen in de leeftijd van nul tot vijf jaar effectieve bescherming te bieden tegen kinkhoest is de huidige vaccinatie op de leeftijd van twee, drie, vier en 11 maanden dus niet toereikend. Om de bescherming uit te breiden en kinkhoest ook bij volwassenen te bestrijden zou men echter de gehele bevolking op gezette tijden, bijvoorbeeld elke tien jaar, moeten vaccineren.

De Gezondheidsraad heeft daarom aanbevolen onderzoek te laten doen naar de infectiebronnen van zeer jonge zuigelingen. Dat onderzoek is inmiddels van start gegaan. Met de gegevens uit het onderzoek kan worden nagegaan wat efficiënte strategieën voor revaccinatie van oudere kinderen en volwassenen zijn. Op grond van de bevindingen zal de raad vervolgens aanbevelingen doen voor aanvullende maatregelen ter bescherming van de zeer jonge zuigelingen. Een moge-

lijkheid daarbij is gerichte vaccinatie van personen die veel in contact komen met zuigelingen die nog te jong zijn om (volledig) gevaccineerd te zijn, zoals ouders, andere gezinsleden, grootouders, medewerkers van crèches en gezondheidswerkers.⁶

Ouderen revaccineren tegen difterie en tetanus?

In een aantal gevallen kan de circulatie van de bacterie of het virus in de bevolking wel worden gestopt, maar bestaat het risico van herintroductie vanuit landen waar de ziekte nog permanent (endemisch) voorkomt. De vraag doet zich dan voor of de bescherming voldoende langdurig is om ook de volwassenen bevolking te beschermen. Mag de burger er vanuit gaan dat de bescherming door de vaccinaties van het RVP levenslang is? Wanneer wel en wanneer niet? Is revaccinatie van volwassenen tegen bepaalde aandoeningen noodzakelijk?

De Gezondheidsraad heeft eerder geadviseerd over programmatische vaccinatie van ouderen.³⁰ Het advies luidde dat algemene revaccinatie van volwassenen tegen difterie en tetanus niet nodig is. De geschatte duur van de bescherming na vaccinatie bedraagt gemiddeld respectievelijk tenminste 20 en 25 jaar. Onder de huidige omstandigheden is het risico te klein om algemene revaccinatie te rechtvaardigen. In de toekomst zou die afweging in bepaalde gevallen echter anders uit kunnen vallen. Ook in individuele gevallen kan de afweging anders uitvallen, zoals bij vaccinatieadviezen voor reizen of verblijven in landen waar RVP-ziekten endemisch voorkomen.

Ouderen vaccineren tegen griep en gordelroos?

Hierboven is al de situatie geschetst dat een afnemende immuniteit na vaccinatie van jonge kinderen in sommige gevallen de vraag oproept naar revaccinatie van volwassenen. Er zijn situaties waarin het zinvol is om publieke vaccinatieprogramma's niet alleen en *a priori* op kinderen te richten. Er bestaan immers vaccins die een belangrijke toepassing hebben bij volwassenen. Daarbij zijn ook de effecten van veroudering op zowel het aangeboren als het verworven immuunsysteem van belang.³¹⁻³³

Een voorbeeld zijn de griepvaccinaties, die worden verstrekt via een nationaal georganiseerd programma. Hoewel het Nationale Programma Griepvaccinatie niet georganiseerd is via het RVP, maar zijn eigen uitwerking kent via de huisartsen, komt de doelstelling van het programma overeen met die van het RVP. Deze vaccinatie wordt onder meer verstrekt aan ouderen.

Binnenkort komt waarschijnlijk een vaccin tegen gordelroos beschikbaar, dat ook ingezet zou kunnen worden bij ouderen. De Gezondheidsraad oordeelde eerder over een andere aanvullende vaccinatie voor ouderen, namelijk die tegen pneumokokkeninfecties met het polysaccharidenvaccin, en concludeerde dat die geen aanbeveling verdient.³⁴ De ziektelast door pneumokokkeninfecties is echter aanzienlijk en mogelijk zal het geconjugeerde pneumokokkenvaccin in de toekomst beschikbaar komen voor gebruik in deze doelgroep.

Het valt te verwachten dat ouderen steeds meer een doelgroep voor publieke vaccinatieprogramma's zullen worden. Omdat hun weerstand afneemt, doet een aantal ziekten zich, behalve bij kinderen, bij wie het immuunsysteem nog in opbouw is, ook voor bij ouderen. Voorbeelden hiervan zijn kinkhoest en infecties met respiratoir syncytieel virus.

Pubers vaccineren tegen seksueel overdraagbare aandoeningen?

Een andere trend die zich op dit moment voltrekt, is het beschikbaar komen van vaccins tegen seksueel overdraagbare aandoeningen. Op dit moment is al een vaccin beschikbaar tegen hepatitis B. Een vaccin tegen humaan papillomavirus (HPV), een belangrijke verwekker van baarmoederhalskanker, is in 2006 geregistreerd. Op langere termijn komen mogelijk vaccins beschikbaar tegen herpes simplex virus type 2 (HSV-2), infectie met *Chlamydia trachomatis*, gonorroe en HIV-infectie. Dat betekent dat steeds vaker overwogen zal worden of zulke vaccinaties ook een plaats moeten krijgen in het RVP.

De Gezondheidsraad heeft in 2001 algemene vaccinatie tegen hepatitis B op de zuigelingenleeftijd niet aanbevolen. Op advies van de raad werd de vaccinatie van zuigelingen beperkt tot kinderen van wie één of beide ouders afkomstig zijn uit een land waar hepatitis B relatief veel voorkomt.⁴ Deze vaccinatie is gericht op het voorkomen van zogeheten horizontale, niet-seksuele transmissie van virusdragers naar vooral jonge kinderen, door intensief huiselijk contact.

Op latere leeftijd ontstaan de meeste infecties met het hepatitis B-virus na seksueel contact of door gemeenschappelijk gebruik van naalden of spuitattributen bij injecterende druggebruikers. Dergelijke overdracht van het virus zou voorkomen kunnen worden door vaccinatie bij het begin van de puberteit, bijvoorbeeld op 11- à 12-jarige leeftijd. Op die leeftijd zijn er nu nog geen vaccinatiemomenten. De Gezondheidsraad zal zich nog uitspreken over de wenselijkheid van vaccinatie van alle prepubers tegen hepatitis B.

Inmiddels kan ook infectie met het humaan papillomavirus (HPV) voorkomen worden door vaccinatie. Dit virus kan baarmoederhalskanker veroorzaken.

Ook de beschikbaarheid van dit vaccin geeft aanleiding tot de vraag of de vaccinatie, bijvoorbeeld op 11- à 12-jarige leeftijd, in het RVP opgenomen zou moeten worden.

Verstrekken van therapeutische vaccins?

Tot nog toe zijn voornamelijk preventieve vaccins tegen infectieziekten besproken. Het is waarschijnlijk dat in de toekomst ook vaccins tegen niet-infectieuze ziekten beschikbaar zullen komen. Op dit moment probeert men vaccins te ontwikkelen tegen onder andere insuline-afhankelijke diabetes mellitus, multiple sclerose, melanoom en reumatoïde artritis. Het gaat daarbij om patiënten bij wie de betreffende aandoening al is vastgesteld. Vaccinatie maakt dan onderdeel uit van de behandeling.

De commissie is van mening dat een dergelijk therapeutisch gebruik van vaccins niet past binnen een algemeen publiek programma voor de preventie van ziekte als het RVP. Dat geldt ook voor vaccins die in ontwikkeling zijn om een bepaald gewenst gedrag te ondersteunen, zoals stoppen met roken. Het gebruik van dergelijke vaccinaties behoort, wanneer ze beschikbaar komen, tot de verantwoordelijkheid van het individu.

2.7 Internationale samenwerking

Infectieziekten houden zich niet aan grenzen. Dat is een open deur. Toch is het volksgezondheidsbeleid in Europa, ook op het gebied van infectieziekten, nog grotendeels een nationale aangelegenheid. In 2005 is het *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), een agentschap van de Europese Unie, operationeel geworden in Stockholm. Het ECDC heeft als taak om de bestrijding van infectieziekten in Europa te versterken. De prioriteit van het centrum heeft de surveillance van infectieziekten, met als doel signalen van epidemische verheffingen eerder te detecteren; het ECDC assisteert de lidstaten zo nodig bij *out-break management*.

Ook vaccinatie heeft de aandacht van het centrum, maar afstemming van nationale vaccinatieprogramma's is nog geen realiteit. In het kader van een eerder Europees project heeft het *Statens Serum Institut* in Kopenhagen een elektronisch netwerk opgezet voor vaccinatie in de Europese regio (www.euvac.net). Daar is ook een overzicht te vinden van alle nationale vaccinatieschema's. Die nationale schema's laten opvallende verschillen zien. Die berusten deels op verschillen in de verspreiding van ziekten. Bepalende factoren zijn echter ook de

organisatie van de nationale vaccinatieprogramma's en culturele verschillen tussen landen.

In 2006 is de *Federation of the European Academies of Medicine* (FEAM) een project gestart over vaccinatie bij mens en dier in de Europese Unie (www.feam.eu.com). De doelstelling van het project is om in Europa beter gebruik te maken van de mogelijkheden van vaccinatie en te komen tot een zekere afstemming tussen landen. Vanwege de verschillen tussen landen is harmonisatie van vaccinatieschema's geen optie; wel wordt optimalisatie nagestreefd.

2.8 Conclusie

Eigen nationaal vaccininstituut blijft belangrijk

Het Rijksvaccinatieprogramma is in de loop van de tijd aanzienlijk uitgebreid. In 2005 is de coördinatie en centrale aansturing ondergebracht bij het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) van het RIVM. Het Nederlands Vaccin Instituut (NVI) produceert of koopt de vaccins voor het RVP. De commissie oordeelde eerder al dat het NVI, als kennisinstituut en productiefaciliteit, van groot belang is voor de volksgezondheid. De commissie pleitte er wel voor advisering over de vaccinkeuze, inkoop en productie van elkaar gescheiden te houden.

Een hoge vaccinatiegraad is nodig om effectief ziekte te bestrijden

Het uitgangspunt dat ouders vrijwillig moeten kunnen besluiten om hun kinderen al dan niet te laten inenten, het gebruik van combinatievaccins en koppeling van de entadministratie aan de bevolkingsadministratie hebben er waarschijnlijk toe bijgedragen dat de vaccinatiegraad vanaf het begin hoog is geweest. Op dit moment bedraagt de vaccinatiegraad voor de complete reeks DKTPHib- en BMR-basisvaccinaties en de DKTP-, DTP- en BMR-herhalingsinjecties meer dan 95 procent. De vaccinatiegraad is echter niet overal hoog, maar kent een belangrijke geografische variatie. In diverse gemeenten met relatief veel bevolking gereformeerde inwoners, van wie een deel om principiële redenen afwijzend staat tegenover vaccinatie, is de vaccinatiegraad aanmerkelijk lager dan het landelijke gemiddelde.

Ondanks verschillen in vaccinatiegraad is het effect groot

Het RVP levert een zeer belangrijke bijdrage aan het voorkomen van sterfte en ziekte onder kinderen. Mede door de effectiviteit van het RVP zijn ernstige kinderziekten voor een belangrijk deel uit de samenleving verdwenen. Uitroeijing van doelziekten van het RVP is meestal niet haalbaar, onder andere door de aanwezigheid van omvangrijke groepen personen die vaccinatie op geloofsgronden afwijzen en die geclusterd leven in Nederland. Dergelijke clusters van niet-gevaccineerden zijn zeer belangrijk geworden voor de epidemiologie van polio, mazelen en rodehond. Het valt te vrezen dat zich ook in de komende tijd af en toe epidemieën in deze gemeenschappen zullen voordoen. Dergelijke epidemieën kunnen een bron vormen voor verspreiding naar andere delen van de bevolking.

Registratie van en onderzoek naar bijwerkingen blijft van belang

In Nederland bestaat een passief registratiesysteem voor bijwerkingen van de vaccins die gebruikt worden in het RVP. De commissie hecht groot belang aan de registratie, maar wijst ook op de beperkingen. Sinds 2004 wordt ook actief en gericht onderzoek uitgevoerd naar de frequentie van bijwerkingen. Dergelijk actief onderzoek is belangrijk om: 1) betrouwbare gegevens te verkrijgen over niet-ernstige verschijnselen na vaccinatie, 2) de volledigheid van de passieve registratie te kunnen beoordelen, en 3) specifieke vragen te kunnen beantwoorden.

De vaccinaties van het RVP veroorzaken zelden of nooit ernstige bijwerkingen, dat wil zeggen overlijden, ernstige neurologische verschijnselen of blijvende lichamelijke gevolgen. Ook zeer belastende maar voorbijgaande bijwerkingen worden weinig gemeld. In de categorie 'overige bijwerkingen' gaat het onder meer om verschijnselen rond de injectieplek, zoals pijn, zwelling of roodheid, om (hoge) koorts, malaise, slechte eetlust, overgeven, slaperigheid en om sufheid. Die komen relatief vaak voor. Bijwerkingen in de laatste twee categorieën werden relatief vaak gemeld bij gebruik van het cellulaire kinkhoestvaccin. Sinds de overstap naar een acellulair kinkhoestvaccin, in 2005, is het aantal meldingen van vermoede bijwerkingen sterk gedaald.

Het programma zal zich ook op andere doelgroepen gaan richten

Het RVP is destijds opgezet voor de bestrijding van kinderziekten. Ook nu nog ligt de nadruk op de vaccinatie van kinderen. Verschillende factoren dragen er

echter toe bij dat het programma zich meer en meer zal ontwikkelen tot een programma voor alle leeftijden, zoals de rol die oudere kinderen en volwassenen blijken te vervullen in de verspreiding van sommige ziekteverwekkers, afnemende immuniteit bij volwassenen, vaccins specifiek bedoeld voor ouderen, en het beschikbaar komen van vaccins tegen seksueel overdraagbare aandoeningen.

Recente immunologische kennis

3.1 Vroege vaccinontwikkeling

Eerste stappen

In 1798 publiceerde Jenner zijn klassieker *An inquiry into the causes and effects of variolae vaccinae, a disease discovered in some of the Western counties of England, particularly Glostershire, and known by the name of cow-pox*.^{*} Jenner onderzocht de overtuiging die op dat moment al lange tijd leefde onder boeren, namelijk dat het doormaken van een infectie met koepokken beschermt tegen menselijke pokken. In zijn *Inquiry* draagt hij voor deze stelling bewijs aan. Belangrijker nog is zijn experiment waarbij hij smetstof uit een zweer op de hand van Sarah Nelmes, melkmeisje, inoculeerde in de arm van de achtjarige James Phipps. De jongen bleek daarna beschermd te zijn tegen pokken. Aldus maakte Jenner aannemelijk dat de beschermende koepokentstof overgedragen kan worden van mens op mens. Dit wordt meestal beschouwd als het begin van de immunologie en de wetenschappelijke benadering van vaccinatie.

In China, India, Perzië en Turkije werd toen al eeuwenlang inoculatie toegepast, dat wil zeggen dat men in of op de huid etter of korsten van *menselijke* pokken aanbrengt. Lady Mary Wortley Montagu maakte kennis met deze techniek, variolatie genoemd, in Constantinopel en introduceerde haar in Engeland in

* Uitgegeven in eigen beheer.

1721. Men wist dat de met menselijk pokken geïnoculeerde persoon vaak beschermd is tegen pokken. Nadeel van deze benadering was wel dat geïnoculeerde personen een risico op pokken vormen voor personen in hun omgeving. Geïnoculeerde personen zouden dus eigenlijk geïsoleerd moeten worden. Bij de methode van Jenner was dat niet nodig, omdat hij geen gebruik maakte van menselijk pokvirus, maar van het verwante, minder virulente koepokvirus.

Jenner voerde zijn experiment uit bij een mens, maar enkele tientallen jaren daarvoor deden Wouter van Doeveren, Petrus Camper en Geert Reinders al experimenten met inoculatie tegen runderpest in Groningen. Runderpest decimeerde in de achttiende eeuw ook in onze streken namelijk geregeld de runderstapel. Er was een groot belang mee gemoeid om preventieve maatregelen op het spoor te komen, want als de runderen eenmaal ziek waren bedroeg de sterfte wel 80 tot 90 procent. De experimenten waren aanvankelijk weinig succesvol. Het is dan ook te danken aan het doorzettingsvermogen van Geert Reinders dat het onderzoek werd doorgezet. In opeenvolgende experimenten werd de kennis systematisch uitgebreid. In 1770 concludeerde Reinders: 1) dat runderen die niet eerder met de ziekte belast geweest waren bij enting altijd ziek werden, 2) dat runderen na ziekte, hoe licht ook, veroorzaakt door enting evenzeer tegen ziekte beschermd raakten als dieren na herstel van de natuurlijk opgedane ziekte, en 3) dat de wijze van enten en verdere therapeutische maatregelen nauwelijks van invloed waren op het resultaat.

In 1774 bereikte Reinders een doorbraak: hij toonde aan dat jonge kalveren effectief geïmmuniseerd konden worden met levende smetstof onder de dekking van passieve immuniteit, overgedragen via colostrum of biest*, van een herstelde en dus immune moederkoe. In 1776 publiceerde hij zijn *Waarneemingen en proeven meest door inëntinge op het rundvee gedaan, dienende ten bewijze, dat wij onze kalvers van gebeterde koejen geboren, door inëntinge tegen de veepest kunnen beveiligen*. Vervolgens verspreidde Petrus Camper de opgedane kennis met voordrachten voor de *Société Royale de Médecine* in Frankrijk en de *Berlin Gesellschaft Naturforschender Freunde*. Net als Jenner was Camper lid van de Royal Society of Physicians in het Verenigd Koninkrijk.

Het is goed mogelijk dat Jenner daardoor op de hoogte was van de Nederlandse successen. Reinders maakte gebruik van inoculatie, met in principe onveranderde ziektekiemen. De grote verdienste van Jenner was dat hij uitging van het aan het menselijk pokvirus verwante, maar minder schadelijke koepokvirus. Daarom wordt Jenner algemeen gezien als de vader van de vaccinatie.

* Biest is de eerste melk die gevormd wordt als een zoogdier bevallen is.

Reinders was echter de eerste die gedetailleerde beschrijvingen gaf van het fenomeen van de voorbijgaande passieve immuniteit op basis van maternale antistoffen. Hij toonde het nut aan van herhaalde enting om een effectieve afweerreactie op te wekken. Hij liet zien dat enting onder de bescherming van maternale antistoffen veilig was en tot actieve immunisatie kan leiden. Er zijn daarom goede redenen om Reinders, naast Jenner, aan het begin van de immunologie en de wetenschappelijke benadering van vaccinatie te plaatsen.³⁵⁻³⁷

Nieuwe methoden

Later was het Louis Pasteur die het idee van vaccinatie met een levend verzwakt micro-organisme ontwikkelde. In 1880 publiceerde hij zijn ervaringen met een kweek van cholera bacteriën die lange tijd was blijven staan. Nadat hij ze had toegediend aan kippen, bleken deze niet alleen in leven te blijven, maar zelfs beschermd te zijn tegen latere besmetting met een zeer dodelijke stam. Korte tijd later, in 1885, deed Pasteur experimenten met een op chemische wijze verzwakt vaccin tegen hondsdolheid. Deze experimenten riepen nog fel protest op: door vaccinatie met een levend verzwakt virus nam hij immers het risico dat iemand besmet werd met een dodelijke ziekte.

De volgende stap was de ontwikkeling van dode vaccins. Het voorwerk hiervoor werd verricht door Daniel Elmer Salmon en Theobald Smith in de VS en Charles Chamberland en Emile Roux van het Institut Pasteur in Frankrijk. De twee onderzoeksgroepen publiceerden hierover in respectievelijk 1886 en 1887. Dode vaccins tegen tyfus, cholera en pest kwamen beschikbaar in 1896 en 1897.

Tegen het eind van de negentiende eeuw was de basis gelegd voor de experimentele vaccinologie. In deze periode ontstond ook het inzicht van de specifieke binding tussen receptoren en antistoffen. Voor het eerst werden methoden ontwikkeld om met behulp van kleuringen de aanwezigheid van specifieke micro-organismen aan te tonen en om de hoeveelheid antistoffen te bepalen. Deze basis zou in de eerste helft van de twintigste eeuw verder verfijnd worden. Tussen 1875 en 1930 volgde de ontwikkeling van een levend verzwakt vaccin tegen tuberculose, een gedood vaccin tegen kinkhoest en eiwitvaccins tegen difterie en tetanus. Weefselkweek en celkweek van virussen luidden een nieuwe periode van snelle ontwikkeling in na het midden van de twintigste eeuw (tabel 7).

Tabel 7 Vaccins met (potentieel) publieke toepassing in Nederland naar type en jaar van eerste beschikbaarheid.

Levend verzwakt	Gedood, hele organisme	Eiwit/polysaccharide	Genetische manipulatie
Pokken (1798)	Tyfus (1896)	Difterie (1923)	Hepatitis B (recombinant, 1986)
Hondsdolheid (1885)	Cholera (1896)	Tetanus (1927)	Kinkhoest (acellulair, 1992)
BCG (1927)	Pest (1897)	Influenza (1973)	Lyme-ziekte (1998)
Polio (OPV, 1962)	Kinkhoest (cellulair, 1926)	Pneumokokken (polysacchariden, 1977)	Humaan papillomavirus (2006)
Mazelen (1963)	Polio (IPV, 1955)	Hepatitis B (plasma, 1975)	
Bof (1967)	Influenza (1938)	Meningokokken A,C,Y,W135 (polysacch., 1980)	
Rodehond (1969)	Hepatitis A (1995)	Hib (conjugaat, 1987)	
Tyfus (Ty21a, 1989)		Tyfus (polysacch., 1995)	
Influenza (levend verzwakt, 2003)		Kinkhoest (acellulair, 1981)	
Waterpokken (1995)		Pneumokokken (conjugaat, 2002)	
Rotavirus (2005)		Meningokokken C (conjugaat, 2002)	
Gordelroos (2006)			

Naar: ³⁸ Hib=*Haemophilus influenzae* type b; BCG=Bacille Calmette-Guérin.

Naar een wetenschappelijke benadering

De geleidelijke ontwikkeling van de vaccinologie van totale empirie rond 1700 tot een wetenschap die in toenemende mate mede gebaseerd is op kennis van de werking van het immuunsysteem, is nog altijd gaande. Tegenwoordig staan de vaccinontwikkelaar geavanceerde technieken ten dienste. Zo kan er gebruik gemaakt worden van DNA-technieken (*genomics*), eiwitchemische technieken (*proteomics*), informatietechnologie bij de analyse van micro-organismen op zoek naar antigenen die geschikt zijn voor een vaccin en recombinant-technieken bij de productie van antigenen. Toch is de kennis van de achterliggende immunologische processen nog beperkt. Traditionele vaccins bestaan meestal uit hele, gedode of levende, verzwakte virussen, of uit complexe bacteriële eiwitten. Idealiter bevat een vaccin uitsluitend die eiwitten die precies de juiste B-cellen, T-helpercellen en cytotoxische T-cellen aansturen en op adequate wijze immunologisch geheugen opbouwen. Om precies te kunnen bepalen welke componenten een vaccin moet bevatten, is de kennis van het immuunsysteem echter vaak nog onvoldoende.

Heel globaal bezien lijkt het erop dat we nu vaccins kunnen maken als een natuurlijke infectie leidt tot langdurige immuniteit. Moeilijker blijkt het vooralsnog om vaccins te ontwikkelen tegen aandoeningen waarbij de natuurlijke

immuniteit beperkt is, zoals bij malaria en tuberculose. De grootste uitdaging vormen vaccins tegen ziekten die veroorzaakt worden door micro-organismen die juist in staat zijn om de opbouw van immuniteit te hinderen. Het bekendste voorbeeld daarvan is de HIV-infectie. Om ook in die gevallen werkelijk vooruitgang te boeken is meer basale kennis nodig over de werking van het immuunsysteem.

3.2 Interactie tussen afweersystemen

Immunologische kennis is noodzakelijk om nieuwe stappen te kunnen zetten in de ontwikkeling van nieuwe vaccins tegen verschillende typen ziektes. Het is daarom van belang dat recent belangrijke nieuwe inzichten in de werking van het immuunsysteem beschikbaar zijn gekomen.

Aangeboren en verworven immuniteit

Het afweersysteem kan grofweg in twee compartimenten worden verdeeld. Aan de ene kant is er het aangeboren immuunsysteem, dat al bij de geboorte aanwezig is en dat een aantal algemeen antimicrobiële werkingen heeft die bij iedereen min of meer hetzelfde zijn. Aan de andere kant staat het veel complexere verworven immuunsysteem, dat bij blootstelling een afweerreactie teweeg kan brengen die specifiek is voor het antigeen. Het aangeboren immuunsysteem is erop gericht een ziekteverwekker tot staan te brengen door middel van een onmiddellijke afweerreactie. Bij het verworven immuunsysteem kan het enkele dagen tot weken duren voor een afweerreactie is opgebouwd.

Bij de geboorte van de mens is zijn immuunsysteem al relatief ver ontwikkeld, maar dat geldt niet voor het vermogen om afweer tegen specifieke antigenen op te bouwen. Dit vermogen maakt nog een grote ontwikkeling door in het eerste halve levensjaar. Mogelijk leert het immuunsysteem zelfs levenslang 'bij'. Tijdens het verblijf in de baarmoeder en vlak na de geboorte reageert het systeem van T-lymfocyten primair met de aanmaak van $T_{\text{helper}2}$ -cellen (Th2-cellen). Th2-cellen zijn witte bloedcellen die plasmacellen aanzetten tot het produceren van antistoffen, door de productie van specifieke boodschappereiwitten (cytokinen). De bescherming tegen infectieziekten is nog grotendeels gebaseerd op antistoffen die van de moeder verkregen zijn.

Al snel vindt echter een verschuiving plaats naar een nieuw evenwicht waarin ook $T_{\text{helper}1}$ -lymfocyten (Th1-cellen) een rol spelen. Th1-cellen zijn een ander type witte bloedcellen; ze worden ook wel ontstekingsbevorderende T-cellen genoemd. Ze zijn nodig bij het opbouwen van cellulaire afweer en bij het

doden van bacteriën door middel van fagocytose. Het immuunsysteem kan deze Th1-switch mogelijk niet geheel uit zichzelf maken. Men gaat ervan uit dat contact met micro-organismen daarbij een rol speelt via het aangeboren immuunsysteem, waaronder het systeem van de *Toll-like receptoren*. Blijven de Th2-cellen een overwicht houden, dan wordt iemand gevoeliger voor het optreden van allergieën. Anderzijds lijkt een overmatige activiteit van het Th1-systeem te predisponeren tot auto-immuniteit. Verschillen op dat gebied kunnen samenhangen met de blootstelling aan micro-organismen en parasieten: die hebben invloed op de Th1- en Th2-regelsystemen. Daarbij gaat het niet zozeer om prikkeling van het Th1-systeem of het Th2-systeem, zoals eerst wel gedacht werd, maar om de balans tussen beide systemen.

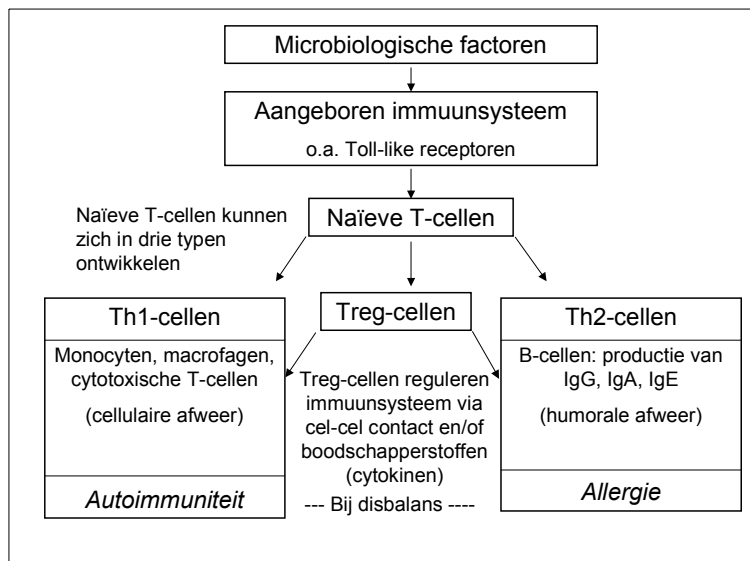
Behalve de Th1- en Th2-regelsystemen is er nóg een systeem dat regulerend is. In dat centrale systeem spelen interleukine-10 en T-regulatorcellen een rol. Het bestaan van een dergelijk systeem kan verklaren waarom een hoge mate van blootstelling aan worminfecties in grote delen van de niet-westerse wereld doorgaans niet leidt tot allergie (figuur 4). Dergelijke worminfecties leiden namelijk wel tot een Th2-overwicht, maar niet tot allergische klachten.^{39,40}

Interactie tussen aangeboren en verworven immuniteit

Op dit moment vinden misschien wel de spannendste ontdekkingen in de immunologie plaats, juist op het gebied van het aangeboren immuunsysteem en de wisselwerking met het verworven immuunsysteem. Het blijkt namelijk dat de reactie van het aangeboren immuunsysteem mede de kwaliteit van de verworven immuunrespons bepaalt. Prikkeling van het aangeboren immuunsysteem door bacteriële stoffen (onder andere lipopolysaccharide (LPS), CpG-DNA en *heat shock*-eiwitten) lijkt te leiden tot een effectievere en meer gereguleerde afweeractie.

Het blijkt dat de cellen die antigenen presenteren aan de B- en T-lymfocyten van het verworven immuunsysteem, de antigeenpresenterende cellen die ook wel dendritische cellen worden genoemd, receptoren hebben voor verschillende door bacteriën en virussen afgescheiden producten. Afhankelijk van het soort bacteriële product worden verschillende van deze zogeheten *Toll-like receptoren* geactiveerd. Daarmee wordt dan ook de productie van een heel scala aan interleukinen en andere boodschappereiwitten in gang gezet. Dit systeem van receptoren en interleukinen maakt een fijne regeling van de immuunrespons door B-cellen (antistofproductie) en T-cellen (cellulaire afweer) mogelijk. Gebruikmakend van hetzelfde systeem kunnen bacterieproducten een versterkende (adjuverende)

werking hebben op bepaalde antigenen, of zelfs essentieel zijn voor het opwekken van een effectieve immuunrespons. Dit is in overeenstemming met het ervaringsfeit dat bijvoorbeeld extracten van mycobacteriën de T- en B-celrespons op antigenen sterk kunnen stimuleren.



Figuur 4 Regelsystemen van T-lymfocyten in het immuunsysteem.

De interactie tussen beide systemen is geëvolueerd in de loop van miljoenen jaren. De overtuiging wint terrein dat de aangeboren en verworven afweer minstens op elkaar zijn afgestemd. Deze afstemming speelt waarschijnlijk ook een rol bij de balans tussen afweer, allergie en auto-immuniteit, die de uitingsvormen zijn van één complex gereguleerd immuunsysteem. Bij ‘afweer’ is er sprake van een adequate en gedoseerde reactie op indringers. Bij ‘allergie’ vindt een overreactie plaats, die gericht is op antigenen van buiten het lichaam waartegen normaalgesproken geen reactie optreedt. Bij auto-immuniteit is de reactie gericht tegen lichaamseigen antigenen, waarvoor normaalgesproken natuurlijke tolerantie bestaat.

In een ideale situatie verzorgt het immuunsysteem wel op adequate wijze de afweer, maar vervalt het niet in allergie of auto-immuniteit. Het mechanisme dat daarbij waarschijnlijk een rol speelt, is de onderlinge afstemming van verschillende groepen T-lymfocyten, de T-helpercellen (Th-cellen). Het aangeboren immuunsysteem blijkt een essentieel deel uit te maken van het gehele immuun-

apparaat en draagt waarschijnlijk bij aan een goede balans tussen afweer, allergie en auto-immuniteit.^{41,42} Deze kennis is van groot belang voor de ontwikkeling van een nieuwe generatie vaccins.

Conclusie

Het immuunsysteem is een complex gereguleerd systeem. Een immuunreactie komt doorgaans tot stand onder invloed van verscheidene regelsystemen. Die regelsystemen maken zowel gebruik van tegenkoppeling als van versterking. Er is sprake van een overvloed (redundantie) aan regelsystemen, die gezamenlijk de uitkomst bepalen. Deze redundantie voorkomt dat bij verstoring van één regelsysteem al snel problemen ontstaan, en beschermt dus tegen ontregeling. Via de *Toll-like receptoren* oefenen micro-organismen invloed uit op de onderlinge afstemming en mogelijk ook op de balans tussen afweer, allergie en auto-immuniteit. De werking en regulering van het aangeboren immuunsysteem is echter nog niet in detail bekend.

3.3 Mogelijke invloed van vaccinatie op allergie

In de Westerse wereld heeft zich in de tweede helft van de twintigste eeuw, tot ongeveer 1990, een toename voorgedaan van allergieën en auto-immuunziekten. Hangt deze toename misschien samen met de invoering van grootschalige vaccinatie, of is dat uitgesloten? Zijn er aanwijzingen dat vaccinaties kunnen interfereren met de rijping van het immuunsysteem? Dergelijke vragen zijn wel gesteld toen het inzicht in het functioneren in het aangeboren immuunsysteem groeide.⁴³ Een eventueel effect van vaccinatie op allergie kan in principe overigens zowel negatief als positief zijn: ook een beschermend effect is denkbaar. Hieronder geeft de commissie een overzicht van wat bekend is over een mogelijke samenhang tussen bepaalde vaccins en het minder vaak of juist vaker optreden van een allergische aandoening.

BCG

Sommige vaccins, zoals BCG (Bacille Calmette-Guérin, tegen tuberculose), het levend verzwakte vaccin tegen bof, mazelen en rodehond en het cellulaire kinkhoestvaccin, stimuleren vooral de Th1-respons. Van deze groep vaccins is wel verondersteld dat ze een zekere mate van bescherming zouden kunnen geven tegen allergie. Andere vaccins, zoals de vaccins tegen difterie, tetanus en polio (DTP) en het acellulaire kinkhoestvaccin, wekken een gemengde Th1/Th2-res-

pons op. Maar erfelijke factoren spelen wellicht ook een rol. Er is wel verondersteld dat kinderen die door een erfelijke aanleg een grotere kans hebben om een allergische aandoening te krijgen, misschien ook minder goed zouden kunnen reageren op vaccinaties.⁴⁴ In verschillende onderzoeken is geen eenduidig beschermend verband gevonden tussen vaccinatie met BCG en allergische aandoeningen, onafhankelijk van de leeftijd waarop het vaccin werd toegediend.⁴⁵

BMR- en mazelenvaccins

In onderzoek met BMR- en mazelenvaccins is evenmin een samenhang gevonden. In een prospectief Britse onderzoek onder ruim 6000 kinderen bleek dat zowel mazeleninfectie als mazelenvaccinatie de kans op hooikoorts kan verminderen, maar alleen bij kinderen met oudere broertjes of zusjes.⁴⁶ In een Deens retrospectief dwarsdoorsnede-onderzoek in een aselechte steekproef van ongeveer 10 000 kinderen in de leeftijd van 3 tot 15 jaar werd juist een hogere frequentie van allergische huidontsteking (atopische dermatitis) gevonden onder kinderen die een BMR-vaccinatie hadden gekregen. In dit onderzoek was er geen samenhang tussen mazeleninfectie of BMR-vaccinatie met hooikoorts of astma.⁴⁷

Shaheen en medewerkers verrichtten onderzoek in Guinee-Bissau waarin kinderen die op natuurlijke wijze geïmmuniseerd waren tijdens een epidemie van mazelen vergeleken werden met kinderen die gevaccineerd werden. De gevaccineerde kinderen bleken vaker een allergische aandoening te hebben.⁴⁸ In eerste instantie werd gedacht dat een doorgemaakte infectie toch beter beschermd. Maar dat is waarschijnlijk niet de verklaring voor het verschil tussen de twee groepen. Een andere verklaring is aannemelijker. Tijdens de mazelenepidemie overleden veel kinderen (in totaal 25 procent) door ondervoeding. Het kan zijn dat daarbij relatief veel kinderen overleden die een geringere productie hadden van interferon- γ , dat zowel beschermt tegen mazelen als tegen allergie.

Cellulaire en acellulaire kinkhoestvaccins

Moeilijker te interpreteren zijn de bevindingen met de kinkhoestvaccinatie, en de mogelijke invloed daarvan op het ontstaan van allergieën. Bij infectie met de kinkhoestbacterie, *Bordetella pertussis*, produceren specifieke T-cellen aanzienlijke hoeveelheden interferon- γ (IFN- γ) en weinig IL-5. Blijkbaar spelen Th1 cellen een belangrijke rol bij de afweer tegen kinkhoest. Een soortgelijk patroon wordt ook waargenomen na toediening van een cellulair kinkhoestvaccin.

De tegenwoordig gebruikelijke acellulaire vaccins induceren echter een gemengde Th1/Th2-respons met IFN- γ en IL-2, maar ook met IL-4 en IL-5. Boostervaccinatie met een acellulair vaccin stimuleert zelfs vooral een Th2-respons. Bij kinkhoest zowel als bij kinkhoestvaccinatie wordt een aanzienlijke hoeveelheid specifiek immuunglobuline-E (IgE) aangemaakt. In experimenten met dieren wordt het pertussistoxine, dat ook in de vaccins voorkomt, zelfs gebruikt als adjuvans (versterkend middel) voor de productie van IgE tegen niet-gerelateerde antigenen. Daarom is men wel bang geweest dat kinkhoestvaccinatie tot sensibilisatie en heractivering van allergische aandoeningen zou kunnen leiden en daarvoor zijn ook enkele aanwijzingen gevonden.⁴⁹⁻⁵¹ Deze bevindingen konden echter niet bevestigd worden in ander onderzoek.⁵²⁻⁵⁴

Bij vergelijking van de immuunrespons bij zuigelingen vonden Mascart en medewerkers een duidelijk verschil tussen cellulaire en acellulaire kinkhoestvaccins. In het geval van acellulaire vaccins was er sprake van een duidelijk Th2-profiel.⁵⁵ De vraag is echter of het hier om een tijdelijk verschijnsel gaat, of om een situatie die werkelijk predisponeert tot klinisch manifeste allergie. Dat laatste is waarschijnlijk niet het geval, want Nilsson en medewerkers vonden bij follow-up van kinderen die meededen aan een gerandomiseerd onderzoek van verschillende vaccintypen geen verschil in ontwikkeling van allergische aandoeningen.⁵⁶

Combinatievaccins

Ook uit ander onderzoek komen geen aanwijzingen dat vaccinatie een risicofactor voor allergie is. In een Brits onderzoek onder 7098 hooikoortspatiënten en controlepersonen was er geen verschil in het risico op hooikoorts tussen personen die wel of niet gevaccineerd waren met DTP, BMR of BCG.⁵⁷

McKeever en medewerkers gingen in het al genoemde prospectieve Britse onderzoek na of er een verband bestaat tussen vaccinatie met de DKTP- en BMR-combinatievaccins en astma of eczeem. Dat bleek alleen het geval bij kinderen die zelden of nooit naar de dokter gaan. De auteurs verklaarden hun bevinding uit gebrekkige diagnostiek in de groep kinderen die weinig naar de dokter gaan. Buiten het onderzoek om zouden deze kinderen namelijk een kleinere kans hebben om gevaccineerd te worden. De kans dat een bestaande allergie bij hen gediagnosticeerd wordt is eveneens kleiner. Daardoor wordt in het onderzoek een schijnverband gesuggereerd tussen vaccinatie en allergie.⁵⁸

Ook in Nederlands onderzoek in een redelijk homogene groep van 8 tot 12 jaar oude kinderen (n=1875) op streng gereformeerde basisscholen werd geen verband gevonden tussen vaccinatie tegen difterie, tetanus, kinkhoest, infectie

met *Haemophilus influenzae* type b en de ontwikkeling van astma, hooikoorts, eczeem of voedselallergie.⁵⁹ In overzichten van de wetenschappelijke literatuur concluderen Offit en Hackett en Koppen en medewerkers dat in epidemiologisch onderzoek, waaronder ook prospectief onderzoek, geen bewijs is gevonden voor de veronderstelling dat vaccinaties allergische aandoeningen of auto-immuunziekten zouden kunnen veroorzaken.^{60,61}

Conclusie

De commissie concludeert dat epidemiologische onderzoeken tot dusverre geen overtuigende aanwijzingen hebben geleverd dat vaccinatie bijdraagt aan de gevoeligheid voor immunologische aandoeningen. Niettemin is het zo dat we op grond van de nu beschikbare onderzoeksresultaten dergelijke effecten niet geheel kunnen uitsluiten. Vooral vaccins die ontwikkeld zijn op hun vermogen om veel antistoffen op te wekken kunnen leiden tot een tijdelijke disbalans in de kwaliteit van de respons van het T-lymfocytenstelsel. Of een dergelijke disbalans kan leiden tot verhoogde gevoeligheid voor immunologische aandoeningen op langere termijn is op dit moment echter niet bekend. Dat zou dan ook nader onderzocht moeten worden.

3.4 Mogelijke invloed op de rijping van het afweersysteem

Een volgende vraag die zich aandient is of infectieziekten een rol spelen in de rijping van het immuunsysteem, en of vaccinatie daar dus mee zou kunnen interfereren. Sommigen hebben gepostuleerd dat verminderde blootstelling aan infectieziekten in het algemeen, ook door toegenomen hygiëne, een negatieve invloed zou hebben op het functioneren van het immuunsysteem. Deze zogeheten hygiënehypothese heeft algemene bekendheid gekregen, ook in de lekenpers. Vaccinatie zou hierbij een rol kunnen spelen omdat het aantal infectieziekten erdoor vermindert.

Dat micro-organismen een rol spelen bij de ontwikkeling van het immuunsysteem is aannemelijk geworden door de bevinding dat de *Toll-like receptoren* in dendritische cellen, immuuncellen die zich onder andere in de huid bevinden, aangrijpingspunten (receptoren) bezitten voor producten van micro-organismen, de zogeheten MAMP's (*microbe-associated molecular patterns*). Deze dendritische cellen (DC's) zijn er verantwoordelijk voor dat antigenen aan de T-lymfocyten worden aangeboden en dat zo een immunoreactie op gang komt. Na prikkeling van *Toll-like receptoren* door MAMP's scheiden DC's verschillende interleukinen of andere boodschappereiwitten af. Die boodschappereiwitten heb-

ben een belangrijke sturende werking op het immuunsysteem en daarmee op de kwaliteit van de verworven afweer. Door de ontdekking van het systeem van *Toll-like receptoren* is de rol van micro-organismen in regeling van het immuunsysteem in het middelpunt van de belangstelling komen te staan. Daardoor ligt ook de vraag voor de hand welke invloed micro-organismen kunnen hebben op de balans tussen afweer, allergie en auto-immuniteit.

Oorspronkelijk onderzoek van Strachan

In 1989 publiceerde Strachan een onderzoek naar het toegenomen aantal gevallen van hooikoorts. Zijn onderzoek vond plaats onder ruim 17 000 Britse kinderen die geboren waren in maart 1958 en die gevolgd werden tot de leeftijd van 23 jaar. Strachan vond dat hooikoorts minder voorkwam in grote gezinnen. Hij veronderstelde dat het verschil veroorzaakt wordt doordat zich in grote gezinnen meer infectieziekten voordoen. Infectieziekten op de vroege kinderleeftijd (of tijdens de zwangerschap) zouden bescherming bieden tegen hooikoorts.⁶²

Stand van zaken na tien jaar vervolgonderzoek

Het onderzoek van Strachan heeft veel vervolgonderzoek gegenereerd. Tien jaar na zijn oorspronkelijke publicatie maakte Strachan zelf op grond van dat vervolgonderzoek de balans op.⁶³ Hij concludeerde dat het onderzoek waarin geprobeerd is om in de afname van infectieziekten de verklaring te zoeken voor de toename van allergie en astma teleurstellend is gebleken. Een dergelijk verband werd eenvoudigweg niet gevonden, of bleek, bij nadere bestudering, niet houdbaar of oorzakelijk.

Wel is het verband tussen toenemende gezinsgrootte en een lagere frequentie van allergie bevestigd in diverse andere onderzoeken, ook die waarin objectieve gegevens over allergie beschikbaar waren, zoals huidtesten en specifiek immuunglobuline E. Voor astma was het verband veel minder consistent, mogelijk omdat de symptomen van astma slechts ten dele van allergische oorsprong zijn.

Tamelijk consistent zijn wel weer de bevindingen van een hogere frequentie van objectief vastgestelde allergische aandoeningen bij personen met een hogere sociaal-economische status. Tevens lijkt er een beschermend effect van contact met (landbouw)huisdieren te zijn. Over het belang van contacten buitenshuis, zoals crèchebezoek, zijn tegenstrijdige resultaten gevonden. Crèchebezoek op

jongere leeftijd bleek in sommige onderzoeken wel, maar in andere niet geassocieerd met een lagere frequentie van astma of allergie.⁶⁴⁻⁶⁸

Verder bestaan er belangrijke, maar niet goed begrepen verschillen in de frequentie van allergische aandoeningen tussen landen in Oost- en West-Europa. In diverse dwarsdoorsnede- en prospectieve onderzoeken werd geen consistent verband gevonden tussen allergische aandoeningen en infectieziekten in het algemeen. Ook was er geen verband met specifieke infectieziekten. Strachan concludeerde op grond hiervan dat afname van de gezinsgrootte en sociaaleconomische status de toename in gerapporteerde frequentie van astma en allergie maar zeer ten dele kan verklaren. Ook volgens Borchers en medewerkers zijn de oorzaken van de stijging van allergische aandoeningen in de Westerse wereld vooralsnog onduidelijk.⁴⁵

Er zijn wel aanwijzingen dat contacten met micro-organismen, zonder dat deze tot ziekte geleid hebben, een rol kunnen spelen bij de balans in de immunologische respons. Het zou kunnen gaan om micro-organismen waarmee in de evolutie frequent contact bestond, maar nu in mindere mate, zoals wormen, andere parasitaire infecties, sommige mycobacteriën en bepaalde maag-darmbacteriën. Micro-organismen lijken in staat om via de al genoemde *Toll-like receptoren* dendritische cellen te moduleren en het immuunsysteem daarmee te dempen. Als blootstelling aan bepaalde micro-organismen onder bepaalde omstandigheden niet tot afweer leidt maar tot demping of tolerantie, zou een dergelijke wisselwerking een rol kunnen spelen in de ontwikkeling en de regulering van het immuunsysteem.^{45,69}

Een rol is misschien ook weggelegd voor de microbiologische inhoud van het maagdarmkanaal. De kolonisatie van het maagdarmkanaal met bacteriën, vanaf het moment van de geboorte, vormt de eerste en de grootste blootstelling van het immuunsysteem aan micro-organismen. In verscheidene onderzoeken is een samenhang gevonden tussen de darmflora en het optreden van allergische aandoeningen. Het is echter niet eenvoudig om de bevindingen te duiden.

In een onderzoek onder militaire kadetten vonden Matricardi en medewerkers dat personen met allergische aandoeningen minder vaak dan gezonde controlepersonen infecties met *Helicobacter pylori*, *Toxoplasma gondii* en hepatitis A hadden doorgemaakt. Een dergelijk verband bestond niet voor bof, mazelen, rodehond, waterpokken, infecties met cytomegalovirus of herpes simplex virus en luchtweginfecties.⁷⁰ Andere onderzoekers hebben soortgelijke bevindingen gedaan.^{71,72} Waarschijnlijk is het verband tussen infecties met *Helicobacter pylori*, *Toxoplasma gondii* en hepatitis A en allergische aandoeningen niet oorzaakelijk.

Bij proefdieren vonden Sudo en medewerkers en Cebra en medewerkers dat de maagdarmflora een rol vervult in de rijping van het immuunsysteem, met name de ontwikkeling van immuuntolerantie voor orale antigenen.^{73,74} Een soortgelijke rol zouden micro-organismen kunnen spelen bij mensen, aangezien er opmerkelijke verschillen zijn gevonden tussen de samenstelling van de maagdarmflora tussen kinderen met en zonder allergische aandoeningen. In een onderzoek onder twee jaar oude Zweedse en Estlandse kinderen troffen Björkstén en medewerkers bij kinderen met allergie minder lactobacillen aan dan bij gezonde kinderen.⁷⁵ Onder Finse kinderen die gevolgd werden tussen de leeftijd van drie weken en drie maanden vonden Kalliomäki en medewerkers dat verschillen in darmflora (minder bifidobacteriën en meer clostridiabacteriën) vooraf gingen aan de ontwikkeling van een allergische aanleg.⁷⁶

Conclusie

De commissie concludeert dat het onderzoek naar de hygiënehypothese geen bewijs heeft opgeleverd dat het immuunsysteem ontregeld raakt door een te geringe blootstelling aan specifieke infectieziekten. Er zijn wel aanwijzingen dat de maagdarmflora bij zuigelingen invloed heeft op de ontwikkeling en de regulatie van het immuunsysteem. Met de huidige stand van kennis is het echter niet goed mogelijk om de implicaties hiervan aan te geven.

3.5 Startleeftijd voor vaccinatie

Verschillen tussen kinderen en volwassenen

Hierboven heeft de commissie uiteengezet dat er geen aanwijzingen zijn dat vaccinatie interfereert met de rijping van het immuunsysteem. Maar wanneer is het immuunsysteem rijp voor vaccinatie? Dat wil zeggen: vanaf welke leeftijd is vaccinatie effectief in het beschermen tegen ziekte?

Het cellulaire immuunsysteem moet zich bij de geboorte voor een belangrijk deel immers nog ontwikkelen en ook de humorale afweer (antistofproductie) vertoont op dat moment nog tekortkomingen. Bij het kind zijn bovendien nog antistoffen afkomstig van de moeder aantoonbaar. Bij vaccinatie kort na de geboorte bestaat dan ook de kans dat een deel van het vaccin (antigeen) wordt weggevangen door deze antistoffen van de moeder – dus voordat het een immuunrespons kan opwekken.

Ook al is het immuunsysteem van kinderen in staat om adequaat te reageren op de meeste vaccins, dan nog zijn er belangrijke verschillen tussen het immuun-

systeem van kinderen en volwassenen.^{77,78} Veel onderzoek waarin het functioneren van het immuunsysteem bij kinderen en volwassenen vergeleken wordt, vindt overigens noodzakelijkerwijs plaats bij proefdieren. De verschillen die daarin gevonden worden tussen jonge en volwassen dieren lijken in kwalitatieve zin echter ook van toepassing op mensen.

Het beeld is dat het immuunsysteem van zuigelingen nog niet erg gericht lijkt op langdurige bescherming. De antistofniveaus tegen vaccins die uitsluitend op zeer jonge leeftijd zijn toegediend nemen namelijk relatief snel weer af. Dat gegeven contrasteert met de langdurig constante antistofniveaus die na vaccinatie van oudere kinderen en volwassenen meestal worden waargenomen. Het vermogen om antistoffen van het immuunglobuline type G te maken neemt bij zuigelingen wel geleidelijk toe. Daarvoor is wellicht het groeiende netwerk van folliculaire dendritische cellen in de lymfeklieren nodig.⁷⁹ Er is bij kinderen ook nog relatief weinig ruimte in het beenmerg beschikbaar voor goede plasmacelontwikkeling.⁸⁰ Tenslotte vindt er minder vorming van geheugencellen plaats.

Toch blijkt het immuunsysteem van jonge kinderen al in staat om adequaat te reageren op vaccinatie, zo blijkt uit onderzoek naar verschillende vaccins die aan zuigelingen worden gegeven. Hieronder volgt een overzicht.

Kinkhoestvaccins

Belloni en medewerkers hebben laten zien dat het goed mogelijk is kinderen direct na de geboorte te vaccineren tegen kinkhoest. Weliswaar werden na de eerste prik bij de meeste kinderen nog geen hoge niveaus van antistoffen aangeemaakt, maar de antistofniveaus na de tweede prik waren veel hoger dan bij kinderen die niet geprimeerd waren.⁸¹ In een onderzoek met muizen was vaccinatie kort na de geboorte geassocieerd met lage antistofniveaus, net als bij mensen. Ook die lage niveaus beschermden de dieren al tegen kinkhoest.⁸²

Vaccins met polysaccharide-antigenen (zoals Hib en pneumokokken)

In principe kunnen vaccins dus al bij zeer jonge zuigelingen toegepast worden. Vaccins bestaande uit polysaccharide-antigenen, bijvoorbeeld van Hib en pneumokokken, vormen een uitzondering: in de eerste een tot twee levensjaren wekken dergelijke vaccins zeer weinig reactie op van het immuunsysteem. De reactiviteit van B-lymfocyten tegen dergelijke antigenen kan echter wel worden verbeterd door koppeling aan dragereiwitten, waardoor de hulp van T-lymfocyten wordt ingeroepen. Dergelijke geconjugeerde vaccins zijn ontwikkeld tegen

infecties met *Haemophilus influenzae* type b, meningokokken C en pneumokokken. Deze vaccins worden inmiddels toegepast bij zuigelingen. Ze zijn zeer effectief gebleken.

Het onderzoek met dergelijke geconjugeerde polysaccharidenvaccins is zeer verhelderend. Hoewel het onderzoek nog gaande is en het niet zeker is dat de bevindingen voor alle drie geconjugeerde vaccins in gelijke mate gelden, lijken er enkele belangrijke overeenkomsten te bestaan.⁸³ Geconjugeerde vaccins zijn, in tegenstelling tot gewone – dus niet aan eiwit gekoppelde – polysaccharidenvaccins, werkzaam bij jonge kinderen. Ook bij geconjugeerde vaccins is er echter een ondergrens aan de leeftijd waarop kwalitatief goede antistofproductie mogelijk is. Het gaat daarbij om een complexe wisselwerking tussen het aangeboren immuunsysteem en specifieke verworven immuniteit.

Belangrijk voor de opbouw van een duurzame weerstand door immunologisch geheugen is waarschijnlijk dat geconjugeerde vaccins via T-helpercellen de antistofrespons kunnen stimuleren, waardoor de functionaliteit van de antistoffen toeneemt. Dit vermogen blijkt veel groter bij kinderen vanaf ongeveer een jaar oud. Blijkbaar maakt het immuunsysteem in de periode tussen 4 en 12 maanden een belangrijke rijping door.

Deze gegevens duiden erop dat het in het algemeen niet eenvoudig is om door vaccinatie in het eerste levensjaar een goede, duurzame immuniteit te bereiken. Bij vaccinatie vroeg in het eerste levensjaar lijkt een boostervaccinatie rond de leeftijd van een jaar belangrijk.⁸⁴⁻⁸⁶ Als de eerste dosis vaccin wordt toegediend na het eerste levensjaar, is een booster dosis waarschijnlijk niet nodig en volstaat één dosis vaccin.

Die situatie wordt in Nederland maximaal benut in het geval van de vaccinatie tegen meningokokken C op de leeftijd van 14 maanden. In het geval van pneumokokken kan zo lang niet gewacht worden: de ziektelast concentreert zich daar juist in het eerste levensjaar. Daarom moet de vaccinatie zo vroeg mogelijk beginnen. Een herhalingsinjectie rond de leeftijd van een jaar wordt dan noodzakelijk geacht om duurzame immuniteit te bereiken.

Conclusie

De commissie concludeert dat vaccinatie direct na de geboorte in principe goed mogelijk is. Er is echter een aantal factoren waardoor vaccinatie op zeer jonge leeftijd verminderd effectief kan zijn. Als de ziekte waartegen de vaccinatie gericht is zich op zeer jonge leeftijd voordoet, zoals bij kinkhoest en pneumokokkeninfecties, is later vaccineren geen optie. Bij vaccinatie op zeer jonge leeftijd

zijn wel meer prikken nodig dan bij vaccinatie op latere leeftijd. Ook zal vaak een herhalingsinjectie (booster) noodzakelijk zijn.

3.6 Hoeveelheid vaccinaties

Kan het immuunsysteem door de vaccinaties van het RVP overbelast worden? Nee, waarschijnlijk niet. Het immuunsysteem is zeer goed in staat om met zeer grote aantallen antigenen om te gaan (vele duizenden). Vaccinatie omvat slechts een zeer klein deel van het aantal antigenen waaraan mensen worden blootgesteld. Door andere productiemethoden is het aantal antigenen in vaccins – vooral in het kinkhoestvaccin – overigens sterk afgenomen. Er zijn geen aanwijzingen dat het immuunsysteem door blootstelling aan verschillende antigenen overbelast en in zijn functie op langere termijn nadelig beïnvloed kan worden.⁶⁰

Wel is het mogelijk dat een vaccinatie minder effectief is als verschillende vaccins tegelijkertijd worden toegediend. In dat geval kunnen de vaccins elkaar door verschillende immunologische mechanismen beïnvloeden. Als bijvoorbeeld verschillende polysaccharidevaccins gebruikt worden die geconjugeerd zijn aan hetzelfde dragereiwit, kan competitie om dezelfde bindingsplaatsen optreden. Hierdoor zullen sommige antigenen niet meer door het immuunsysteem worden opgemerkt, wat de effectiviteit van de vaccinatie negatief kan beïnvloeden. Ook kan zich in zo'n geval overmatige blootstelling aan het dragereiwit voordoen.

Bij het gebruik van dragereiwitten voor conjugaatvaccins die ook zelf als vaccin gebruikt worden, zoals de eiwitten tetanustoxoid of difterietoxine, kan de immuniteit tegen tetanus en difterie gunstig of ongunstig beïnvloed worden. In zo'n geval zal de combinatie van vaccins altijd proefondervindelijk onderzocht moeten worden.

3.7 Conclusie

Meer kennis over het afweersysteem maakt nieuwe ontwikkelingen mogelijk

De ontwikkeling van de vaccinologie tot een wetenschap die in toenemende mate mede gebaseerd is op kennis van de werking van het immuunsysteem, is nog altijd gaande. Tegenwoordig staan de vaccinontwikkelaar geavanceerde technieken ten dienste.

Idealiter bevat een vaccin uitsluitend die eiwitten die precies de juiste B-cellen, T-helpercellen en cytotoxische T-cellen aansturen en die immunologisch geheugen opbouwen. Om precies te kunnen bepalen welke componenten

een vaccin daarvoor moet bevatten, is de kennis van het immuunsysteem echter vaak nog onvoldoende.

Het lijkt erop dat we nu goed vaccins kunnen maken tegen micro-organismen die bij een natuurlijk doorgemaakte infectie leiden tot een langdurige immuniteit. Het blijkt echter moeilijk om vaccins te ontwikkelen tegen aandoeningen waarbij deze natuurlijke immuniteit beperkt is. Recent zijn echter wel belangrijke nieuwe inzichten in de werking van het aangeboren immuunsysteem beschikbaar gekomen die een basis kunnen vormen voor verdere ontwikkeling.

Geen aanwijzingen voor negatieve invloeden van vaccinatie

Over de immunologische ontwikkeling van kinderen hebben zowel ouders als wetenschappers belangwekkende vragen gesteld. Kan de toename van allergische aandoeningen die in tweede helft van de twintigste eeuw, tot ongeveer 1990, gerapporteerd is, veroorzaakt zijn door vaccinatie? Is het immuunsysteem van jonge kinderen voldoende rijp om adequaat te kunnen reageren op vaccinatie? Kan vaccinatie de normale rijping van het immuunsysteem belemmeren, of kan het immuunsysteem door vaccinatie overbelast worden? Na beoordeling van de wetenschappelijke gegevens concludeert de commissie het volgende.

- Er zijn geen overtuigende aanwijzingen dat de toename van allergische aandoeningen veroorzaakt is door vaccinatie.
- Het onderzoek naar de hygiënehypothese heeft geen bewijs opgeleverd dat het immuunsysteem ontregeld raakt door een te geringe blootstelling aan specifieke infectieziekten.
- Het immuunsysteem van jonge kinderen is voldoende rijp om adequaat te kunnen reageren op vaccinatie.
- Er zijn belangrijke verschillen tussen het immuunsysteem van kinderen en volwassenen. Het immuunsysteem van zuigelingen lijkt nog niet erg gericht op langdurige bescherming. Het vermogen een duurzame afweerreactie op te bouwen neemt belangrijk toe gedurende het eerste halve levensjaar.
- Bij vaccinatie op zeer jonge leeftijd zijn meer prikken nodig dan bij vaccinatie op latere leeftijd. Bij vaccinatie vroeg in het eerste levensjaar zal vaak een herhalingsinjectie (booster) rond de leeftijd van een jaar nodig zijn om duurzame immuniteit te bereiken. Als de ziekte zich ook of vooral op zeer jonge leeftijd voordoet, vormt later vaccineren echter geen optie.
- Het immuunsysteem is zeer goed in staat om met zeer grote aantallen antigenen om te gaan (vele duizenden). Vaccinatie omvat slechts een zeer klein deel van het aantal antigenen waaraan mensen worden blootgesteld. Er zijn geen

aanwijzingen dat het immuunsysteem door blootstelling aan verschillende antigenen, zoals in het RVP, overbelast raakt, of in zijn functie op langere termijn nadelig beïnvloed kan worden.

- Wel is het mogelijk dat een vaccinatie minder effectief is als verschillende vaccins tegelijkertijd worden toegediend.

Recente inzichten over voorlichting en communicatie

4.1 Toenemend belang van goede informatievoorziening

Geringere zichtbaarheid van de doelziekten

In de eerste tientallen jaren van het RVP was het belang vanzelfsprekend. De epidemieën van de doelziekten lagen nog vers in het geheugen. De polio-epidemie van 1956 vormde zelfs de directe aanleiding voor de start van het programma. Ook mazelen, bof en rodehond kwamen tot de invoering van algemene vaccinatie in 1987 algemeen voor en vormden belangrijke en zichtbare oorzaken van ziekte, gebrek en sterfte. In die situatie kon de voorlichting beperkt blijven tot vooral praktische informatie.

De effectiviteit van het RVP heeft er echter toe geleid dat de doelziekten veel minder zichtbaar zijn geworden. Daardoor is het belang van het RVP niet langer onmiddellijk duidelijk en komt de deelname soms ter discussie te staan. De overheid heeft zich dat gerealiseerd en sterk geïnvesteerd in voorlichting rond het RVP. Zodoende kunnen steeds weer nieuwe generaties ouders optimaal geïnformeerd worden over de voor- en nadelen van vaccinatie.

Ook hierbij vervult het Centrum voor Infectieziektebestrijding (CIb) een centrale rol. Vooruitlopend op de vorming van het CIb heeft het ministerie van VWS het RIVM in 2003 de opdracht verstrekt om de communicatie met het publiek en

de medewerkers van de consultatiebureaus te versterken. Daartoe zijn strategische communicatieplannen ontwikkeld voor het vaccinatieprogramma.

Voor de publieksvoorlichting staan onder andere een website (www.rvp.nl) en een uitgebreide reeks folders over het RVP, de doelziekten en de vaccins ter beschikking. De folders zijn er in 16 talen. Daarnaast worden jaarlijks diverse publieksbeurzen (9-maanden beurs, jonge-gezinnenbeurs) bezocht om informatie aan het publiek te verstrekken.

Specifiek voor de informatie van de medewerkers van de consultatiebureaus is de email-nieuwsbrief RVP Nieuws opgezet (<http://www.rivm.nl/rvp/actueel/nieuwsbrief/>) en een informatiemap ontwikkeld. Ook is er voor deze groep een eigen tijdschrift, dat de naam *Vaste Prik* draagt.

Grotere mondigheid van de burger

Behalve de geringere zichtbaarheid van de doelziekten van het RVP is er een andere reden voor het toenemend belang van voorlichting: de mondige burger. De burger is minder dan in het verleden geneigd om informatie van de overheid zondermeer te accepteren en daarnaar te handelen. Meer dan ooit staan mensen de middelen ten dienste om hun eigen informatie te verzamelen en op grond daarvan een houding te bepalen.

Dat maakt het belang van adequate voorlichting groter. Voor een effectief RVP zijn twee zaken immers onontbeerlijk: de beschikbaarheid van kwalitatief hoogwaardige vaccins, en de bereidheid van ouders om hun kinderen deze vaccins te laten toedienen. In de kwaliteit en veiligheid van de vaccins wordt veel geïnvesteerd; datzelfde geldt voor de informatievoorziening van het publiek en de consultatiebureau-medewerkers. Weinig is echter bekend over wat nu precies maakt dat ouders al dan niet bereid zijn om hun kinderen te laten vaccineren. Als daarover meer bekend is, kan de voorlichting daarop aansluiten en effectiever zijn.

Op zich is de vaccinatiebereidheid in Nederland op dit moment groot: meer dan 95 procent van de kinderen maakt het programma af. Daarmee voldoet ons land ruimschoots aan de normen van de WHO.

In 2004 onderzocht het NVI samen met 12 thuiszorgorganisaties de voorlichting rond en de acceptatie van het oude DKTPHib-vaccin. Het onderzoek vond plaats op een moment dat het nieuwe voorlichtingsmateriaal van het RIVM nog niet beschikbaar was. Van 1919 ouders werd informatie verzameld met behulp van enquêtes en dagboekjes. Waar het ging om informatie over de vaccinaties van het RVP bleek vooral de verpleegkundige voor de jeugdgezondheidszorg

(JGZ) belangrijk: 78 procent van de ouders gaf aan van hem/haar voorlichting te hebben ontvangen. Bij 80 procent van de ouders stond het besluit om hun kind te laten vaccineren al van tevoren vast; van de overige 20 procent gaf de helft van de ouders aan dat de voorlichting op het consultatiebureau van doorslaggevend belang was geweest. Slechts tien procent van de ouders had het internet gebruikt om aanvullende informatie te verkrijgen. Bij 56 procent van de ouders waren de bijwerkingen meegevallen, bij 35 procent kwamen ze overeen met de verwachtingen en bij negen procent waren ze tegengevallen (BAM van der Zeijst, schriftelijke mededeling 2007).

Dergelijke gegevens zijn in zekere mate geruststellend. Er is echter ook enige reden voor zorgen voor de toekomst. Er is in de afgelopen jaren namelijk een kleine daling geweest van de vaccinatiegraad bij zuigelingen. Bovendien verschijnen in de media, al dan niet op initiatief van de Nederlandse Vereniging Kri-tisch Prikken, berichten die de veiligheid van de vaccins in twijfel trekken. Sommige groepen ouders, met name hoogopgeleiden, twijfelen of ze hun kind willen laten vaccineren. Andere groepen stellen zich geen vragen, maar kunnen juist daardoor gemakkelijk beïnvloed worden als zij in aanraking komen met ver-warrende of negatieve berichten.

Dat roept de vraag op naar de beste manier om mensen te informeren over de effectiviteit van vaccins en over eventuele bijwerkingen.

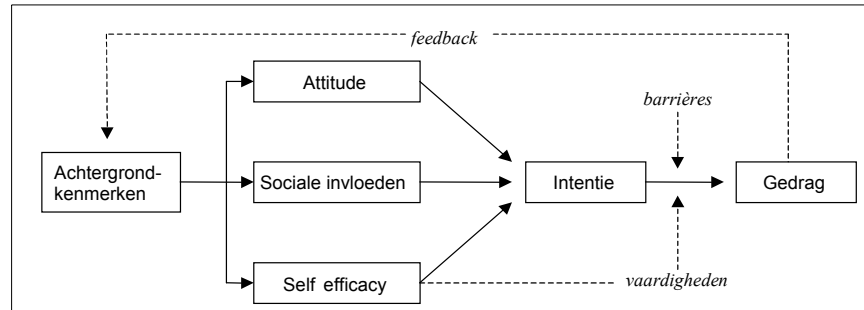
4.2 Invloeden op de vaccinatiebereidheid

De eerste stap is om na te gaan op grond van welke overwegingen ouders hun kinderen al dan niet laten vaccineren. Kennis daarover is nodig, omdat voorlichting, wil die effectief zijn, daarop moet kunnen inspelen.

4.2.1 Attitudes, sociale invloeden en verwachtingen over eigen effectiviteit

In het algemeen geldt dat drie factoren van invloed zijn op de vorming van een intentie om iets wel of niet te doen. Als eerste is er de attitude: een persoonlijke inschatting van de voor- en nadelen van een handeling, inclusief de risico's, en van de emoties die je na afloop zult voelen, zoals angst, spijt of opluchting. Ten tweede hebben mensen te maken met sociale invloeden. Belangrijk is dan in hoeverre ze willen voldoen aan verwachtingen van anderen, beïnvloed worden door het gedrag van anderen (modeling) en beschikken over sociale steun. In de derde plaats zijn er de verwachtingen over de eigen effectiviteit. Verwachten mensen de juiste vaardigheden in huis te hebben om de handeling echt uit te kunnen voeren? In het Engels wordt daarvoor de term *self efficacy* gebruikt.

De vorming van attitudes, de ervaren sociale invloeden en het vertrouwen in eigen kunnen worden ten dele bepaald door achtergrondkenmerken, zoals kennis en demografische factoren. Of een eenmaal gevormde intentie ook wordt omgezet in gedrag is afhankelijk van praktische barrières en de daadwerkelijke beheersing van noodzakelijke vaardigheden. In figuur 5 zijn deze determinanten van gedrag schematisch weergegeven:



Figuur 5 Model voor verklaring van gedrag: integratie van de *Theory of Planned Behavior*⁸⁷ en de *Social Cognitive Theory*.⁸⁸

4.2.2 Vaccinatiebereidheid van Nederlandse ouders

Hoe zit het met de attitudes, sociale invloeden en ervaren effectiviteit van ouders als het gaat om het vaccineren van hun kinderen? In Nederland is dat slechts beperkt onderzocht. Toch is wel een beeld te geven.

Attitudes

In het algemeen is de attitude van Nederlandse ouders positief. In vragenlijstonderzoek van Paulussen en medewerkers (2000) werd de meest positieve attitude gevonden bij laagopgeleide ouders en ouders met gezinnen van minder dan vijf kinderen. De vaccinatiebereidheid op dit punt bleek vooral beïnvloed te worden door hun inschatting van:

- het besmettingsrisico;
- de betrouwbaarheid en veiligheid van de vaccins;
- het gevoel van spijt als het kind niet zou zijn ingeënt en later getroffen zou worden door de ziekte.

In veel mindere mate werden de attitudes bepaald door kennis over de ziekten en de vaccins, bekendheid met kinderen die eerder leden aan de kinderziekten waar-

tegen wordt gevaccineerd, en ‘meeliften’ (rekenen op de bescherming die uitgaat van vaccinatie van andere kinderen, maar het eigen kind niet laten vaccineren). Wel bleek dat als ouders twijfelen aan de juistheid van hun beslissing, dit samenhangt met hun inschatting van de geloofwaardigheid van de informatiebronnen. Ze lijken ervan uit te gaan dat zorgverleners bewust de voordelen van vaccineren overwaarden en de nadelen veronachtzamen. Ook verwachten ze dat zorgverleners zelf geen volledig inzicht hebben in de mogelijke risico’s van vaccinatie.⁸⁹

Allochtone ouders blijken overwegend positief te staan tegenover het vaccineren van hun kinderen. Dat werd bevestigd door het onderzoek dat Hardon en medewerkers (1998) uitvoerden in Arnhem en Amsterdam. Weigeringen op grond van religieuze overtuiging kwamen nagenoeg niet voor.⁹⁰ Onderzoek van Timmermans en medewerkers (2005), dat werd uitgevoerd rond de introductie van de meningokokken C-vaccinatie, bevestigt dat allochtonen in Nederland haast vanzelfsprekend positief staan tegenover vaccinatie, hoewel ze doorgaans over minder kennis beschikken en veelal ook minder blootstaan aan voorlichting over het RVP dan autochtonen. Autochtone ouders bleken gereserveerder te staan tegenover vaccineren, al weerhoudt dat hen doorgaans niet van vaccinatie. De meest kritische attitude werd gevonden bij hoogopgeleide ouders.⁹¹

Informatie over attitude kan ook afgeleid worden uit de redenen waarom vaccinaties gemist zijn. Uit het onderzoek van Paulussen en medewerkers uit 2000 bleek dat meer voor te komen bij grote gezinnen, mensen uit Oost-, Noord- en Zuid-Nederland, en onder kerkelijken. De redenen die ouders zelf aanvoerden voor incomplete vaccinaties waren: weet reden niet meer (24 procent), risico’s verbonden aan inenting (10 procent), godsdienstige redenen (6 procent), geen oproep ontvangen (6 procent), gemiste vaccinaties worden binnenkort alsnog toegediend (3 procent), en levensbeschouwelijke redenen (2 procent). Voor een deel spelen daarin dus attitudes een rol, al lijken er ook praktische belemmeringen te zijn. Zolang mensen geen kinderen hebben staan ze iets minder positief tegenover deelname aan het RVP dan op het moment dat ze voor het eerst ouder zijn geworden.⁸⁹

Tot nu toe ging het om de attitudes over bestaande vaccinaties. Wat vinden ouders van eventuele uitbreidingen van het pakket? Hak en medewerkers peilden in 2005 de vaccinatiebereidheid onder ouders van kinderen in de leeftijd van drie maanden tot vijf jaar in een denkbeeldige situatie: als vijf nieuwe vaccins aan het huidige RVP zouden worden toegevoegd, namelijk tegen griep, hepatitis B, tuberculose, pokken en SARS. Zesenvertig procent van de deelnemers stond positief tegenover de introductie van deze vijf vaccins, elf procent zou geen van de nieuwe vaccins accepteren. Mensen waren positiever als de nieuwe vaccina-

ties in het belang zijn van de volksgezondheid. Zou het motief vooral kostenbesparing zijn, dan zou slechts een kwart de uitbreiding accepteren. Ook een inschatting van de belasting speelde mee: als uitbreiding tot gevolg zou hebben dat in één sessie drie of vier prikken moeten worden toegediend, dan zou driekwart van de ouders daartegen bezwaar maken.⁹²

Ook het onderzoek van Paulussen en medewerkers bevat aanwijzingen dat de acceptatiegraad voor nieuwe vaccinaties veel minder groot is dan voor het bestaande pakket. Met name hoogopgeleide ouders zetten vraagtekens bij uitbreiding van het RVP. In het algemeen werd een eventuele uitbreiding van inentingen tegen meningokokken nog het meest positief beoordeeld. Die tegen waterpokken kreeg veel minder instemming.⁸⁹

Hoe verankerd zijn de attitudes? Het blijkt dat aan de vaccinatiebeslissing van de meeste ouders niet of nauwelijks een bewuste weging van mogelijke voor- en nadelen voorafgaat. Dit brengt een risico voor de toekomstige vaccinatiegraad met zich mee, omdat positieve attitudes die niet zijn gebaseerd op een proces van actieve informatieverwerking kwetsbaar zijn voor tegenargumenten.⁹³ Worden ouders geconfronteerd met nieuwe informatie over de (vermeende) risico's van vaccineren, dan hebben ze immers geen geverifieerde argumenten paraat. Dat kan aanleiding geven tot een gevoel van onzekerheid over de juistheid van een eerder genomen of nog te nemen beslissing. Negeren van de nieuwe informatie is één van de manieren om daar mee om te gaan. Een andere uitweg biedt het alsnog raadplegen van bronnen die men geloofwaardig acht. Het onderzoek laat zien dat het niet vanzelfsprekend is dat daartoe ook altijd de medewerkers van het consultatiebureau worden gerekend.

Sociale invloeden

In onderzoek komt niet naar voren dat sociale aspecten de vaccinatiebereidheid van de ondervraagde ouders van jonge kinderen beïnvloeden. Attitudes en eigen-effectiviteitsverwachtingen lijken de belangrijkste voorspellers van de vaccinatiebereidheid.

Verwachtingen over de eigen effectiviteit

Welke verwachtingen over hun eigen effectiviteit beïnvloeden de vaccinatiebereidheid van Nederlandse ouders? Het gaat dan vooral om de door de ouders verwachte mogelijkheden om:

- eventuele praktische belemmeringen te kunnen oplossen;

- het kind ook zonder vaccinatie te kunnen beschermen tegen ziekte.

Barrières

Uit de Nederlandse onderzoeken komt naar voren dat een overgrote meerderheid van de ouders de intentie heeft om hun kind mee te laten doen aan het RVP. In veel gevallen wordt daar ook uitvoering aan gegeven. Soms kan er echter iets tussen komen.

In het onderzoek van Paulussen en medewerkers bleek dat (ervaren) praktische hindernissen soms een rol hadden gespeeld bij gemiste vaccinaties. Zo gaf zes procent als reden dat ze geen oproep hadden ontvangen.

Uit het onderzoek van Hardon en medewerkers onder allochtone ouders (1998) bleek dat vooral pragmatische redenen ten grondslag lagen aan een gemiste vaccinatie: niet durven ingaan op de uitnodiging vanwege een illegale verblijfsstatus, ziekte van ouders of kind, vakantie, en werkomstandigheden van de ouders.⁹⁰

4.2.3 Vaccinatiebereidheid in het buitenland

Ook in het buitenland is maar beperkt onderzoek gedaan naar de factoren die de vaccinatiebereidheid beïnvloeden. De uitkomsten zijn bovendien niet zondermeer van toepassing op de Nederlandse situatie. Er wordt daar immers vaak een ander vaccinatiebeleid gevoerd, en ook cultureel kunnen er verschillen zijn. Toch is een aantal bevindingen het vermelden waard.

Wat doet ouders afzien van vaccinatie voor hun kinderen? Ten eerste zijn er de attitudes. In de verschillende buitenlandse onderzoeken komen de volgende redenen naar voren:

- ouders zijn niet overtuigd van de noodzaak of effectiviteit van bepaalde vaccins;⁹⁴
- ouders zijn bang voor bijwerkingen of denken dat vaccins vaak bijwerkingen hebben;⁹⁵
- ouders menen dat het risico van niet-vaccineren niet zo groot is;⁹⁶
- ouders schatten de voordelen van vaccineren laag in;⁹⁵
- ouders menen dat ziek zijn natuurlijker is dan inenting;^{95,97}
- het kind is pas ziek geweest of nog steeds ziek.⁹⁸

De invloed van sociodemografische eigenschappen op de attitudes is niet eenduidig. Een consistente bevinding is dat kinderen in grote gezinnen minder vaak gevaccineerd worden dan kinderen in kleine gezinnen. Geloofsovertuiging lijkt

vooral in Nederland te spelen. In buitenlandse publicaties speelt dit aspect geen vermeldenswaardige rol en wordt het veelal ook niet als factor in het onderzoek meegenomen.

Het belang van de tweede determinant, sociale invloeden, lijkt in het algemeen niet groot. Indirect is die invloed op de vaccinatiebereidheid er echter wel. De impliciete aanname is dan veelal: 'Iedereen doet het, dus het zal wel goed zijn'. Verder wordt in verschillende publicaties gewezen op het belang van de houding van de hulpverlener als onderdeel van de sociale omgeving. Zo kan het advies van de huisarts, kinderarts of verpleegkundige ouders ervan weerhouden hun kinderen te laten vaccineren.⁹⁵ Omgekeerd kan een positieve en actieve houding van arts en verpleegkundige de vaccinatiebereidheid juist doen toenemen. Het is dus van belang dat hulpverleners zelf goed geïnformeerd zijn. Maar ook bij hen blijken misvattingen over de risico's van vaccinaties voor te komen.^{94,97}

Alleen in het onderzoek van Meszaros en medewerkers (1996) is de derde factor, die van de verwachting over de eigen effectiviteit (*self efficacy*), meegenomen. Ouders bleken meer geneigd tot vaccinatie naarmate zij er minder zeker van waren dat zij hun kind konden beschermen tegen een besmetting en de gevolgen daarvan.⁹⁶

Verder wordt in de internationale wetenschappelijke literatuur een aantal praktische barrières genoemd. Ziekte van het kind is een belangrijke reden om een vaccinatie te missen.^{97,98} Andere barrières zijn de bereikbaarheid van de zorginstelling en de wachttijd. Een regelmatig genoemde barrière is het gebrek aan follow-up na een gemiste inenting.⁹⁴ Deze barrières gelden waarschijnlijk niet in de Nederlandse situatie.

4.2.4 Conclusie

De vaccinatiebereidheid in Nederland is groot. Een grote groep ouders vindt het vanzelfsprekend hun kind te laten vaccineren. Er zijn echter aanwijzingen dat de attitudes van ouders niet altijd sterk verankerd zijn, en niet altijd gebaseerd op kennis die zij zich eigen hebben gemaakt. Als attitudes niet zodanig verankerd zijn, kan dat ouders ontvankelijk maken voor eenzijdige of negatieve berichten. Dergelijke berichten kunnen dan leiden tot twijfel over de beslissing die ze moeten nemen of eerder genomen hadden.

In de sociale omgeving zijn hulpverleners een belangrijke schakel. Zij kunnen de vaccinatiebereidheid van ouders positief of negatief beïnvloeden. Verder blijken praktische hindernissen een rol te spelen. De meeste ouders willen hun kind laten vaccineren, maar sommigen vinden drempels op hun weg die het moeilijk maken hun intentie om te zetten in gedrag.

Wat betekent dit alles voor de voorlichting over het RVP? Die zou er de komende jaren meer op gericht moeten zijn ouders te stimuleren tot actieve informatieverwerking: een bewust wegen van de voor- en nadelen van vaccinatie, op grond van betrouwbare en toegankelijke informatie. Dat kan hun attitudes versterken en hen weerbaarder maken als zij in aanraking komen met nieuwe of tegenstrijdige informatie. In de volgende paragrafen gaat de commissie de mogelijkheden daarvoor na.

4.3 Voorlichtingskundige interventies

Wat kan met voorlichting worden gedaan om te zorgen dat ouders een passend vertrouwen hebben in de effectiviteit en veiligheid van het RVP, en hun kinderen laten vaccineren? Hoe kunnen zij in dat kader gestimuleerd worden tot actieve informatieverwerking?

4.3.1 *Belang van planmatige voorlichting*

Voorlichting moet altijd deel uitmaken van een pakket van interventies waarmee geprobeerd wordt bepaald gedrag te stimuleren. Alleen informatievoorziening is niet voldoende, juist omdat zoveel factoren een rol spelen bij het vormen van intenties en bij het omzetten van die intenties in gedrag. Gebruik van voorlichting als beleidsinstrument vereist verder een planmatige aanpak, gebaseerd op voorlichtingskundige inzichten (zie ook het Gezondheidsraadadvies over massamediale voorlichting: Plan de campagne⁹⁹).

In de praktijk ontbreekt het daar aan. Veel voorlichtingsinitiatieven kunnen worden gekarakteriseerd als ‘input driven’. De overheersende gedachte daarbij, wellicht ook bij het RVP, is dat mensen rationele wezens zijn die gedreven worden door het maximaliseren van nut (zoals: op de lange termijn een betere gezondheid). Effectief is dat vaak echter niet. Zo weet de verstokte roker doorgaans net zo goed als de niet-roker dat roken slecht is voor zijn gezondheid. Er is echter een effect op de korte termijn dat hij of zij hoger waardeert. Voor een geslaagde communicatie zal gefocust moeten worden op de effecten die een advies of product voor de gebruiker zal hebben, en de waarde die daaraan wordt toegekend.

Bij het ontwerpen van effectieve voorlichting moet de doelgroep centraal staan. Hieronder loopt de commissie de fasen in het ontwerpproces langs, en geeft zij aan met welke factoren daarin rekening moet worden gehouden, wil voorlichting effectief zijn om het gestelde doel te bereiken: de vaccinatiebereidheid van ouders behouden en waar nodig versterken.

4.3.2 Interventies gericht op attitudes

Een eerste manier om determinanten voor gedrag te veranderen, en daarmee ook het gedrag zelf, is inspelen op de attitude. Die is altijd gebaseerd op een inschatting van de voor- en nadelen van het gedrag voor de persoon in kwestie. Verandering daarin kan onder meer worden bewerkstelligd door:

- corrigeren van mogelijk foute veronderstellingen over de gevolgen van het gedrag (bijvoorbeeld: vaccineren verhoogt niet het risico van wiegendood);
- versterken van bestaande veronderstellingen (bijvoorbeeld: uw kind is niet gevrijwaard van het besmettingsrisico, ook al zijn andere kinderen wel gevaccineerd);
- informeren over voor- en nadelen die niet eerder bij de doelgroep bekend waren (bijvoorbeeld dat het gevaar op hersenvliesontsteking maar ten dele wordt verkleind door het meningokokkenvaccin);
- beïnvloeden van de waardering die de doelgroep aan de voor- en/of nadelen toekent.

Voor dergelijke interventies is het nodig kennis over risico's aan te bieden, in de argumentatie rekening te houden met de mate van betrokkenheid bij de ontvanger en in te spelen op de emotionele aspecten van de weging.

1 Kennis over risico's overbrengen

Kennis is een noodzakelijke voorwaarde voor gedragsverandering. Een voldoende voorwaarde is het echter niet. Er zijn vele praktijkvoorbeelden waarin communicatie van feitenkennis over gezondheidsrisico's niet het gewenste effect had.

Dat is ook niet zo vreemd. Communiceren over risico's kan erg lastig zijn. Willen voorlichters de weging van voor- en nadelen beïnvloeden door kennis over te dragen, dan moeten zij zich goed bewust zijn van de valkuilen. Leken gaan namelijk anders om met kansen en risico's dan deskundigen.

Voor de meeste mensen geldt niet in de eerste plaats of hun kansinschatting objectief juist is, maar of die bruikbaar is voor een betere besluitvorming en een beter functioneren, in een wereld waarin veel onzeker is. Daarom kan bijvoorbeeld beter gecommuniceerd worden over de consequenties van een bepaald gezondheidsprobleem dan over de numerieke kansen daarop.¹⁰⁰

Leken gebruiken voor hun afweging geen statistische regels, maar merendeels eenvoudige en snel toegankelijke vuistregels of heuristieken. Zo zal een

huisarts zich dat ene kind met die zeldzame bijwerking van een vaccin beter herinneren dan de vele kinderen zonder klachten. Daardoor zal hij of zij ook de kans op die bijwerking hoger inschatten dan de kans die kinderen statistisch gezien lopen.

Anderzijds zijn mensen behept met een ‘onrealistisch optimisme’.¹⁰¹ Velen denken dat ze minder dan de gemiddelde medemens kans lopen om getroffen te worden door onaangename voorvallen, zoals ziekte. Ook gaan ze er ten onrechte vanuit dat alleen zij preventieve maatregelen hebben genomen. Voorlichtingsmateriaal kan hier expliciet aandacht aan besteden.

Ook blijkt dat de wijze waarop kansen worden gepresenteerd invloed heeft; in de psychologische literatuur wordt dit ook wel *message framing* genoemd. Mensen zijn meer geneigd iets te doen als ze geïnformeerd worden over winstkansen dan over de kansen op verlies. Zo zullen patiënten eerder voor een therapie kiezen die wordt voorgelegd in termen van overlevingskansen, bijvoorbeeld 90 procent, dan in termen van sterftekansen, bijvoorbeeld 10 procent. Volgens de experimenten van Rothman en medewerkers geldt dit principe ook voor gedragsadviezen die gericht zijn op het vermijden van risico’s, zoals stoppen met roken.¹⁰⁰

Dit betekent dat de voorlichting aan ouders die vaccineren opvatten als risicomijdend gedrag moet wijzen op winstkansen, zowel op de lange termijn (‘Vaccineren verlaagt de kans dat uw kind getroffen wordt door een ernstige infectieziekte’) als op korte termijn (‘U kunt zich gerustgesteld voelen nadat uw kind gevaccineerd is tegen deze gevaarlijke ziekten’). Als ouders vaccineren echter zien als risicozoekend gedrag, gedrag dus dat met een verlies gepaard kan gaan, bijvoorbeeld doordat ze veel gewicht toekennen aan de kans op bijwerkingen, dan geldt het omgekeerde. In dat geval kan de oproep beter geformuleerd worden in termen van verlieskansen. Bijvoorbeeld: ‘Als uw kind niet is gevaccineerd en later ziek wordt, is de kans op een effectieve behandeling gering(er)’.

Er is nog een ander aspect om rekening mee te houden: mensen kiezen eerder voor een kleine kans op een groot verlies dan voor de zekerheid van een relatief gering verlies, zoals de ongerustheid die ze wellicht tijdelijk zullen voelen bij deelname aan een screening- of vaccinatieprogramma.¹⁰² En ze geven de voorkeur aan een kleine maar zekere opbrengst, boven een kleine kans dat hen een grote beloning wacht. Daarom zal een boodschap als ‘U zult zich gerustgesteld voelen nadat uw kind is gevaccineerd tegen deze gevaarlijke ziekten’ meer tot de verbeelding spreken dan ‘Vaccineren verlaagt de kans dat uw kind getroffen wordt door een ernstige infectieziekte’.

Verder is bekend dat mensen de risico's onderschatten die gepaard gaan met zaken waar ze zelf invloed op kunnen hebben, zoals roken. Daarentegen overschatten ze het gevaar van wat buiten hun eigen invloedssfeer ligt, zoals gemodificeerd voedsel.¹⁰³ De (vermeende) risico's van bijwerkingen door vaccinatie behoren tot de tweede categorie. Dit verklaart ook de onrust onder de bevolking tijdens de meningokokkenepidemie van 2001. Het ging hier immers om een infectie met potentieel ernstige gevolgen die zich ongemerkt verspreidt in het dagelijks verkeer tussen mensen.

2 Rekening houden met verschillen in betrokkenheid

Uiteraard is het succes van een veranderingspoging mede afhankelijk van de kracht van de ingebrachte argumenten. Dat betekent dat ze plausibel moeten zijn en relevant geacht worden door degene die de informatie ontvangt, en bij voorkeur een nieuw licht werpen op het onderwerp.

Sterke argumenten zijn vooral van belang als mensen erg betrokken zijn bij het onderwerp, zoals ouders die een doelbewust besluit willen nemen over deelname aan het RVP. Juist zij zijn immers gemotiveerd om de informatie actief te verwerken. Een niet-valide redenering zal hun daarom niet snel ontgaan. Voor mensen die zich minder betrokken voelen wordt de acceptatie van de boodschap veel minder bepaald door de kwaliteit van de argumentatie, en veel meer doordat anderen er ook zo over denken¹⁰⁴ of door de geloofwaardigheid van de afzender¹⁰⁵ – met als gevolg dat een geloofwaardige bron kan weggelaten worden met een zwakke argumentatie wanneer het publiek niet gemotiveerd is tot actieve informatieverwerking.

In het algemeen geldt dat een bron die over risico's communiceert betrouwbaar wordt gevonden als hij of zij een expert is en geen belang heeft bij de situatie. Het is dan ook niet vanzelfsprekend dat de overheid gezien wordt als een betrouwbare bron als het gaat om informatie over RVP-gerelateerde risico's.

Tot slot blijken mensen in specifieke gevallen een voorkeur te hebben voor bepaalde bronnen. Wanneer het gaat om opvattingen die op verifieerbare feiten berusten of wanneer ze bang zijn dat hun eigen mening op een misvatting berust, hechten ze vooral aan informatie van niet-gelijkgestemden. Twijfelen mensen juist niet aan hun mening, dan ontstaat eerder selectieve perceptie: alleen die informatie wordt opgenomen die de eigen mening ondersteunt. Bij het benaderen van doelgroepen moet ook met deze kennis rekening gehouden worden.

Behalve op cognities worden attitudes mede gebaseerd op emoties. Daarop kan bijvoorbeeld ingespeeld worden door informatie over ‘geanticipeerde spijt’. Dan worden mensen ertoe uitgedaagd zich voor te stellen hoe ze zich zullen voelen wanneer ze later geconfronteerd worden met de negatieve gevolgen van het gedrag dat ze nu vertonen, zoals spijt en berouw.

Ook kan ingespeeld worden op angst. Daar is in allerlei vormen van voorlichting in het verleden regelmatig gebruik van gemaakt, met het idee dat afschrikwekkende voorbeelden mensen aanzetten tot gedragsverandering. Dit blijkt echter lang niet altijd zo te werken. Versterking van angst door voorlichting biedt namelijk twee reactiemogelijkheden: 1) proberen controle te krijgen over de angst, in het geval van vaccinatie bijvoorbeeld door ontkenning van de kans op besmetting of van de effectiviteit van het vaccin, of 2) proberen controle te krijgen over het gevaar zelf, bijvoorbeeld door te kiezen voor vaccinatie.¹⁰⁶ Alleen de tweede mogelijkheid leidt tot gewenst gedrag.

Angstaanjagende voorlichting dient dus aan te zetten tot de gewenste vorm van gevaarcontrole. Die kans is het grootst als de ontvanger zowel de uitvoerbaarheid als de effectiviteit van het gewenste gedrag hoog acht. Is dat niet het geval, dan moet van angstaanjagende voorlichting een averechts effect worden verwacht. Angstcontrole kan dan de overhand krijgen en van nieuwe informatie over het gewenste gedrag willen mensen soms zelfs niets meer weten, omdat het hen herinnert aan hun angst. Ook kunnen ze een afkeer van de voorlichter krijgen, want die is immers de bron van het slechte nieuws. Angst aanwakkeren werkt dus alleen als duidelijk is dat mensen zich in staat achten tot gevaarcontrole. Is aan die voorwaarde voldaan, dan kan deze strategie een goede impuls geven aan een gewenste attitude- of gedragsverandering.

Een andere manier om mensen aan te zetten tot attitudeverandering is hen helpen hun gedrag te evalueren aan de hand van persoonlijke waarden en normen. In dat geval kunnen zij gewezen worden op mogelijke inconsistenties. Zo zou iemand voor wie verantwoord ouderschap belangrijk is tot de ontdekking kunnen komen dat die waarde niet geheel overeenstemt met het afwijzen van een vaccinatie.

Tot zover ging het vooral over het veranderen van negatieve attitudes. Voor het RVP is het echter minstens zo belangrijk om bestaande positieve attitudes te versterken. Ook daarvoor zijn voorlichtingskundige interventies beschikbaar. Zo kan een ‘psychologisch vaccin’ toegediend worden.¹⁰⁷ Daarmee wordt geprobeerd mensen op voorhand weerbaar te maken tegen mogelijke aanvallen op hun

huidige positieve attitude of gedragskeuze. De methodiek omvat: 1) een waarschuwing dat er een poging ondernomen zal worden om hun attitude te veranderen, en 2) handreikingen voor het weerleggen van mogelijke tegenargumenten.

4.3.3 *Interventies gericht op sociale invloeden*

Mensen ontleen hun beeld over de werkelijkheid vaak aan de reacties en het gedrag van anderen. Met name bij onzekerheid zijn ze geneigd hun opvattingen te vergelijken met die van anderen. Maar ook in andere gevallen conformeren ze zich graag aan de verwachtingen van anderen, uit angst voor isolement. Van kennis hierover kan in de voorlichting gebruikt worden gemaakt door:

- zichtbaar te maken dat (veel) anderen ook het gewenste gedrag vertonen;
- zichtbaar te maken dat het gewenste gedrag sociaal gezien loont;
- vaardigheden aan te leren om zich weerbaar op te stellen tegen ongewenste sociale druk;
- sociale steun te mobiliseren om mensen te helpen zich te weren tegen ongewenste druk of om het gewenste gedrag te effectueren.

Modeling of modelleren is een belangrijke methodiek om de kracht van sociale invloeden aan te wenden en zo vaardigheden aan te leren – en daartoe behoren ook de vaardigheden die juist helpen om de weerbaarheid tegen sociale druk te vergroten.⁸⁸ Modelleren kan in de voorlichting verschillende uitwerkingen krijgen. Zo kunnen verhalen van mensen die een voorbeeldfunctie vervullen gebruikt worden in het materiaal.

4.3.4 *Interventies gericht op versterking van verwachtingen over de eigen effectiviteit*

Mensen wagen zich liever niet aan gedrag dat voor hun gevoel niet binnen hun mogelijkheden ligt. Met name eerdere ervaringen met het gedrag bepalen het vertrouwen dat ze hebben in het welslagen van eventuele toekomstige nieuwe pogingen.

Bij vaccinaties lijkt dat probleem vooral te spelen als het gaat om de communicatie met hulpverleners. Zo kan een mislukte poging om de gerezen twijfels over de veiligheid van de vaccins bij een zorgverlener ter sprake te brengen de moed ontnemen om dat nog eens te doen. Bij blijvende twijfel zal dat leiden tot een zoektocht naar andere, mogelijk minder wenselijke, informatiebronnen. Voorlichting kan daar op inspelen, en mensen wapenen tegen dergelijke ervaringen.

gen, bijvoorbeeld door gericht te verwijzen naar andere betrouwbare bronnen voor informatie.

4.4 Conclusie

Goede informatievoorziening wordt steeds belangrijker

In de laatste jaren zijn veel vormen van informatievoorziening benut (folders, website, *outreaching* activiteiten). De commissie hecht hieraan groot belang. Met de huidige middelen wordt een hoge vaccinatiegraad bereikt en vooralsnog behouden. Maar die informatievoorziening alleen zal voor een effectieve communicatie op termijn waarschijnlijk niet voldoende zijn, willen we die vaccinatiegraad behouden.

Daar zijn twee redenen voor. De eerste is de effectiviteit van het RVP zelf. De doelziekten worden immers steeds minder zichtbaar, waardoor het programma slachtoffer kan worden van zijn eigen succes. De tweede reden is de mondigheid van de huidige burger, die naar verwachting nog zal toenemen.

Daarvoor is versterking van de wetenschappelijke basis nodig

Het is echter niet mogelijk een blauwdruk te geven voor de voorlichting over het RVP in deze situatie. De commissie acht versterking van de wetenschappelijke basis van de communicatie en de voorlichting van groot belang voor het behoud van de effectiviteit van het RVP. Zij doet daartoe de volgende aanbevelingen.

1 Verricht onderzoek naar vaccinatiebereidheid

In Nederland, maar ook daarbuiten, is pas een voorzichtig begin gemaakt met onderzoek naar de factoren die bepalen of ouders bereid zijn hun kinderen te laten vaccineren. Ook weten we nog te weinig over verschillen tussen relevante subgroepen. De commissie meent dan ook dat daarnaar onderzoek verricht moet worden. Zij beveelt aan om gegevens over vaccinatiebereidheid bij ouders daarbij te koppelen aan objectieve gegevens over de feitelijke vaccinatiestatus van hun kind(eren), en niet aan de vaccinatiestatus zoals die gerapporteerd wordt door de ouders. Wanneer een dergelijke monitoring van de vaccinatiestatus van kinderen en de vaccinatiebereidheid van ouders een feit is, wordt het mogelijk om de impact te bepalen van toekomstige wijzigingen in het vaccinatieaanbod en de voorlichtingsstrategie daarop af te stemmen.

2 Bevorder actieve informatieverwerking

Op basis van de huidige inzichten in de achtergronden van de vaccinatiebereidheid van ouders, beveelt de commissie aan de voorlichting over het RVP zo in te richten dat het ouders aanzet tot actieve verwerking van informatie over de voor- en nadelen van vaccinatie. Door actieve informatieverwerking te stimuleren van zowel de voor- als mogelijke nadelen, worden mensen voorbereid op een confrontatie met argumenten tegen vaccineren. Dat betekent dat open gesproken moet worden over eventuele bijwerkingen en andere onderwerpen die bij ouders tot ongerustheid kunnen leiden. Gebeurt dat niet, dan is de kans groot dat ouders niet beschikken over de kennis die een adequate tegenreactie mogelijk maakt. Dat leidt tot twijfel, met als gevolg dat mensen zich zullen wenden tot alternatieve, niet altijd afgewogen vormen van informatie.

In die situatie is het van belang dat de JGZ-medewerker als betrouwbaar wordt gezien. Onvolledige of eenzijdig positieve voorlichting moet vermeden worden, omdat de boodschapper daarmee zijn of haar geloofwaardigheid ondermijnt. Overigens zien we tot nu toe dat in de debatten die soms opblaaien in de media de voorstanders er veelal het zwijgen toe doen. Daardoor lijken de tegenstanders van het RVP het debat over de (vermeende) risico's van vaccineren op dit moment te monopoliseren.

3 Zet voorlichtingsstrategieën planmatig in

De toekomstige voorlichting aan ouders over het RVP dient planmatig ontwikkeld te worden. Dat veronderstelt allereerst de beschikbaarheid van inzicht in de kennis, de overtuigingen en de emoties die ten grondslag liggen aan de beslissing van ouders om hun kinderen te laten vaccineren. Ook kennis over de attitudes, sociale invloeden en verwachtingen over de eigen effectiviteit bij de doelgroep is onontbeerlijk. Pas wanneer dat inzicht en die kennis verkregen zijn, kunnen theorieën en methodieken worden ingezet om daarop in te spelen.

Eerder uitgevoerd onderzoek in Nederland en daarbuiten bevat aanwijzingen dat de determinanten van vaccinatiebereidheid niet voor alle ouders gelijk zijn. We weten bijvoorbeeld dat twijfel over het nut en de veiligheid van het RVP het meest wordt aangetroffen onder hoogopgeleide ouders. Ook de informatiebehoefte tussen subgroepen zal variëren. Toekomstig onderzoek moet uitwijzen of kan worden volstaan met universele voorlichting voor alle ouders, of dat een differentiatie moet worden doorgevoerd. Moderne media, zoals internet, bieden bij uitstek de mogelijkheid om dergelijke voorlichting op maat te realiseren. Op dit

moment is de basis aan kennis over de determinanten van de vaccinatiebereidheid nog te smal voor een op specifieke groepen toegesneden voorlichtingbeleid.

4 Test voorlichtingsmateriaal

Voordat voorlichtingsinitiatieven worden toegepast, zouden ze onderworpen dienen te worden aan zorgvuldig opgezette, experimentele *pre-tests*. Gegeven het belang van het RVP voor de publieke gezondheid kan de voorlichting daarover zich weinig of geen missers veroorloven. Vandaar dat alternatieve boodschappen eerst bij een beperkte groep op effectiviteit getest zouden moeten worden, bijvoorbeeld in een laboratoriumsetting, op hun bedoelde en onbedoelde effecten. In het bijzonder is zorgvuldigheid geboden bij de keuze voor presentatie van voorlichtingsboodschappen als verlies- of winstkansen.

5 Professionaliseer de voorlichting door zorgverleners

De commissie vindt het belangrijk om te investeren in verdere professionalisering van JGZ-medewerkers bij het geven van interpersoonlijke voorlichting. JGZ-medewerkers hebben een strategische positie, omdat alleen zij direct contact hebben met de ouders. Bovendien is persoonlijke voorlichting doorgaans veel krachtiger dan massamediale voorlichting. De informatie kan dan immers op de persoon van de ouder worden toegesneden. Ook bevatten vooral buitenlandse onderzoeken aanwijzingen dat de attitude van zorgverleners impact heeft op de vaccinatiebereidheid van ouders.

Wat de persoonlijke opvattingen van zorgverleners in Nederland zijn over de effectiviteit of veiligheid van vaccineren en de impact daarvan op ouders, is grotendeels onbekend. Er zijn aanwijzingen dat de noodzakelijk geachte gespreks- en voorlichtingskundige vaardigheden niet altijd aanwezig zijn. Het gaat om complexe vaardigheden, waaraan in de opleidingen tot nu toe betrekkelijk weinig aandacht wordt geschonken.

5	Doelstellingen
---	----------------

6	Beoordelingscriteria
---	----------------------

Deel

II

Kader

Doelstellingen

5.1 Hoofddoel van het RVP

Het Rijksvaccinatieprogramma is voortdurend in ontwikkeling. Dat werd duidelijk in het eerste deel van dit advies, waarin de geschiedenis van het programma werd geschetst en recente kennis op het gebied van immunologie en voorlichting werd besproken. Wat is, gezien de huidige situatie, de doelstelling die met het programma wordt nagestreefd?

Gegeven het groeiend aantal mogelijkheden van vaccinatie is het belangrijk om het collectieve vaccinatieprogramma en zijn doelstellingen helder te formuleren en te onderbouwen. De commissie formuleert als algemene doelstelling van het RVP:

De bevolking en het maatschappelijk leven door middel van vaccinatie beschermen tegen ernstige infectieziekten

Dit betekent dat het creëren van bescherming tegen ernstige infectieziekten naar de mening van de commissie bij uitstek een taak van de overheid is. Die verantwoordelijkheid geldt juist daar waar de bedreiging voor de gezondheid groot is en individuen (en hun ouders) minder goed in staat zijn om zelf voor bescherming zorg te dragen.

Die situatie is van toepassing bij vaccinatie. Vaccinatie is het meest effectieve middel tegen veel infectieziekten. Daarmee wordt in de meeste gevallen niet alleen de gevaccineerde zelf beschermd, ook de overdracht van de bacterie of het virus in de samenleving als geheel wordt erdoor verminderd. Zodoende hebben ook mensen die niet gevaccineerd zijn of die onvoldoende op de vaccinatie reageren baat bij het collectieve programma. Het voorkomen van overdracht draagt dus in belangrijke mate bij aan de volksgezondheid.

Er is bovendien een belang in het spel dat de volksgezondheid overstijgt. Indien er een reële kans is dat mensen in contact met anderen ernstige ziekten oplopen en doorgeven, kan dat risico, en de onrust die dat oproept, het maatschappelijk leven ontwrichten. Ook dat maakt overheidsbemoeienis noodzakelijk.

Dat wil niet zeggen dat de commissie ervan uitgaat dat alles beheersbaar is. Het is een illusie om te streven naar totale uitbanning van infectieziekten. Er zullen altijd aandoeningen zijn waarvoor geen vaccin voorhanden is. Ook zijn er vaccinaties die geen primair volksgezondheidsbelang hebben en die dus niet in het collectieve pakket dienen te worden opgenomen.

5.2 Drie strategieën

De bescherming van de bevolking en het maatschappelijk leven door vaccinatie kan worden uitgewerkt in drie subdoelen:

- 1 uitroeiing van een bepaalde infectieziekte
- 2 bereiken en onderhouden van groepsimmunitet
- 3 bescherming van zoveel mogelijk individuen.

Uitroeiing van een bepaalde infectieziekte

Door gezamenlijke, internationale actie is het gelukt om de gevaarlijke ziekte pokken uit te roeien. De Wereldgezondheidsorganisatie WHO heeft polio, mazelen en het congenitale rubellasyndroom tot kandidaten voor eliminatie* bestempeld.

Voor polio is dit streven het meest reëel: in principe is uitroeiing mogelijk in de komende vijf tot tien jaar. Grote delen van de wereld zijn al poliovrij. Uitroeiing is in dat geval mogelijk doordat het poliovirus geen reservoir bij dieren kent.

* Onder eliminatie wordt verstaan het uitbannen van een ziekte in een omschreven regio. Bij eliminatie blijft het risico van herintroductie vanuit een andere regio bestaan. Eradicatie is de volledige uitbanning van de ziektekiem uit het milieu, waardoor de ziekte niet meer terug kan komen.

Of het ook werkelijk zal lukken om het poliovirus uit te bannen is echter onzeker. Belangrijke belemmeringen zijn gebrek aan politieke wil, kosten van de operatie en het gegeven dat verreweg de meeste infecties asymptomatisch verlopen.

Een belangrijke vraag is verder welk vaccin gebruikt moet worden. Het in Nederland gebruikelijke injecteerbare dode vaccin (IPV) is erg duur voor wereldwijde toepassing. Het goedkopere en meer gangbare, levende maar verzwakte vaccin (OPV) vermenigvuldigt zich in de darmen van gevaccineerde kinderen. Dat kan gunstig zijn, doordat het virus zich dan verspreidt naar anderen, die zodoende ook gevaccineerd worden. Het vaccinvirus kan echter ook recombineren met andere enterovirussen en daarbij virulenter worden. De huidige strategie van de WHO voor eradicatie van polio bestaat eruit dat alle landen te zijner tijd tegelijkertijd stoppen met gebruik van OPV. Daarna kunnen landen alleen nog besluiten om door te gaan met polio vaccinatie door over te stappen op IPV.

Een ander probleem vormen personen die na natuurlijke infectie langdurig virus blijven uitscheiden. Het is nog geen uitgemaakte zaak hoelang na het laatste geval van polio men zal kunnen stoppen met vaccinatie.^{108,109}

Waar dat kan is uitroeien van een infectieziekte uiteraard het meest effectief om de ziektelast te reduceren en zo bevolking en maatschappij te beschermen. Maar in veel gevallen zal de tweede doelstelling, bereiken en onderhouden van groepsimmunitet, de hoogst haalbare of meest wenselijke zijn.

Bereiken en onderhouden van groepsimmunitet

Als uitroeiing niet reëel is, is de volgende vraag of groepsimmunitet wel haalbaar is. Onder groepsimmunitet wordt verstaan dat ook degenen die de ziekte nog niet hebben doorgemaakt en niet gevaccineerd zijn een bepaalde mate van bescherming genieten, als in een populatie veel mensen immuun zijn. Door groepsimmunitet kan het effect van vaccinatie dus versterkt worden, en groter worden dan je zou verwachten als je louter afgaat op het aantal gevaccineerde personen in een bevolking.

Als de door vaccinatie opgewekte weerstand langdurig of zelfs levenslang is, kan de aandoening bij een hoge vaccinatiegraad zelfs geëlimineerd worden, zonder dat het daarvoor nodig is dat letterlijk iedereen gevaccineerd is. Van bof, mazelen en rodehond is bijvoorbeeld bekend dat bij een vaccinatiegraad bij kinderen van ongeveer 90 à 95 procent de ziekte zich niet kan verspreiden. Het nastreven van groepsimmunitet past zeer goed bij het publieke karakter van het RVP.

Beschermen van zoveel mogelijk individuen

Als duidelijk is dat groepsimmunitet te hoog gegrepen is, bijvoorbeeld omdat de acceptatie laag is of omdat er veel uitvoeringsproblemen zijn, kan gekozen worden voor de derde optie: het beschermen van zoveel mogelijk individuen.

5.3 Keuze van doelgroepen

Kinderen

Het RVP heeft zijn wortels in de bestrijding van kinderziekten. Kinderen vormen nog altijd de belangrijkste doelgroep binnen het programma. Daar zijn goede inhoudelijke redenen voor. Verder rechtvaardigt de praktijk van het RVP extra inspanningen om juist bij kinderen ziektegevallen te voorkomen, omdat bij hen de meeste vaccinaties plaatsvinden. Ouders moeten op het programma kunnen vertrouwen. Een situatie als bij kinkhoest, waarbij ernstige gevallen zich al voordoen vóórdat de vaccinatie effectief kan zijn (de eerste levensmaanden) of waarbij zich ziektegevallen voordoen bij kinderen die pas enkele jaren geleden voordien gevaccineerd zijn, is vanuit dat perspectief extra onwenselijk. Dat kan soms een extra inspanning nodig maken.

Pasgeborenen

Een andere belangrijke doelgroep om te beschermen zijn de pasgeborenen, vanwege hun nog kwetsbare en niet gerijpte immuunsysteem.

Belloni en medewerkers hebben laten zien dat het in principe mogelijk is om kinderen direct na de geboorte tegen kinkhoest te vaccineren.⁸¹ Deze mogelijkheid dient vergeleken te worden met alternatieven voor de bescherming van zeer jonge zuigelingen. Een dergelijke alternatief is bijvoorbeeld vaccinatie van oudere kinderen en volwassenen die met pasgeborenen in aanraking komen (*cocooning*). Kinderen van draagsters van het hepatitis B-virus krijgen, sinds kort ook in Nederland, hun eerste hepatitis B-vaccinatie zo spoedig mogelijk na de geboorte.

Elders in de wereld is het gebruikelijker om vaccinaties direct bij de geboorte toe te dienen, onder andere tegen hepatitis B en tuberculose (BCG). De commissie is echter terughoudend met vaccinatie van pasgeborenen. Daarvoor zijn twee redenen: ten eerste is het niet uitgesloten dat sommige vaccinaties, al dan niet tijdelijk, een negatieve invloed hebben op de ontwikkeling van het immuunsysteem en ten tweede is het wenselijk om in de eerste twee levensmaanden onnodige

medische interventies te vermijden. Bovendien kunnen maternale antistoffen een beperking vormen van de mogelijkheden voor vaccinatie kort na de geboorte.

Pubers

Pubers komen als doelgroep van vaccinatie steeds meer in beeld. Zo zijn inmiddels vaccins beschikbaar tegen hepatitis B en infectie met humaan papillomavirus (HPV), een belangrijke verwekker van baarmoederhalskanker. Beide aandoeningen zijn seksueel overdraagbaar. Op langere termijn komen mogelijk vaccins beschikbaar tegen herpes simplex virus type 2 (HSV-2), infectie met *Chlamydia trachomatis*, gonorroe en HIV-infectie. Overdracht zou voorkomen kunnen worden door aan het begin van de puberteit te vaccineren, bijvoorbeeld op 11- à 12-jarige leeftijd. Op die leeftijd dienen dan wel vaccinatiemomenten gecreëerd te worden.

Volwassenen

Inmiddels is het niet langer vanzelfsprekend dat het programma beperkt blijft tot kinderen. In gevallen waar vaccinatie geen levenslange immuniteit (bescherming) biedt, doet zich de vraag voor of een publiek programma als het RVP ook de bescherming van volwassenen zou moeten omvatten. Het antwoord op die vraag hangt af van het doel dat men wil bereiken. Veel doelziekten van het RVP zijn vooral gevaarlijk voor jonge kinderen. Als deze ziekten niet gevaarlijk zijn voor volwassenen, levert dat dus geen reden op om de immuniteit bij volwassenen te onderhouden. Worden volwassenen echter een bron van infectie van kwetsbare nakomelingen, dan kan dat wel een reden zijn om bepaalde groepen in die populatie te vaccineren. Voorbeelden zijn rodehond en kinkhoest.

Zwangere vrouwen

Binnen de volwassen populatie zou een speciale groep ook in aanmerking kunnen komen voor vaccinatie in een publiek programma. Het gaat dan om zwangere vrouwen. Zij zouden gevaccineerd kunnen worden, met als doel een nog betere bescherming van het kind vanaf het moment dat het geboren wordt.

In de eerste maanden na de geboorte genieten kinderen al een natuurlijke passieve bescherming door antistoffen die zij van de moeder krijgen. Deze vervult een belangrijke rol tot het moment dat het kind, onder invloed van vaccinatie of natuurlijke infectie, zelf een effectieve afweerreactie heeft opgebouwd. De

natuur heeft dus wel voorzien in een zekere mate van bescherming van pasgeborenen, maar deze is niet altijd afdoende.

De vraag doet zich dan voor of we de tijdelijke bescherming door antistoffen van de moeder (maternale antistoffen) kunnen versterken door vaccinatie van de moeder, tijdens of voorafgaand aan de zwangerschap. Antistoffen van de moeder zijn overigens niet per definitie gunstig: in sommige gevallen vangen ze het vaccin weg en belemmeren ze daardoor de opbouw van afweer. Dat betekent dat vaccinatie het meest effectief kan zijn als het niveau van maternale antistoffen enigszins is afgenomen.

Wel is het van belang te bedenken dat tijdens een zwangerschap een immunologische situatie ontstaat die sterk afwijkt van de normale situatie waarin en waarvoor vaccins ontwikkeld zijn. Dat hoeft op zich geen bezwaar te zijn. Zo zijn er onderzoeken verricht waaruit blijkt dat vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap veilig en effectief is. In het geval van kinkhoest wordt geen gebruik gemaakt van een levend vaccin.

Vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap is in principe dus een mogelijkheid om de overdracht van beschermende antistoffen te vergroten. Toch vindt de commissie dat er voor vaccinatie tijdens de zwangerschap in publieke vaccinatieprogramma's in het algemeen geen plaats is. Als zich problemen of aangeboren afwijkingen voordoen, zullen deze al te licht op conto van de vaccinatie geschreven worden. Ook als onterecht een verband gelegd zou worden tussen vaccinatie en problemen of aangeboren afwijkingen, zou dat het zo belangrijke publieke vertrouwen in het RVP kunnen schaden. De commissie ziet al helemaal geen plaats voor vaccinatie van zwangere vrouwen met gebruikmaking van levend verzwakte vaccins, zoals het huidige vaccin tegen mazelen en een mogelijk toekomstig vaccin tegen infectie met respiratoir syncytieel virus.

Vrouwen met een kinderwens

Een andere groep waarvoor vaccinatie overwogen zou kunnen worden is die van vrouwen met een kinderwens. De commissie vindt dat de mogelijkheden en de beperkingen van vaccinatie in het kader van een zogeheten preconceptie-advies nader geëxploreerd dienen te worden. Op dit moment gaat een andere commissie van de Gezondheidsraad de mogelijkheden na van bundeling van gezondheidsadviezen, screening en interventies gericht op vrouwen met kinderwens. In die context zou vaccinatie mogelijk zinvol kunnen zijn om een eventueel kind te beschermen tegen kinkhoest, rodehond en mazelen. Als in de toekomst een vaccin beschikbaar komt tegen RSV-infectie zou ook dat te overwegen zijn.

In het geval van kinkhoest zou het preconceptie-advies gebruikt kunnen worden om te identificeren welke volwassenen in de omgeving van het toekomstige kind gevaccineerd zouden kunnen worden.

Voor rodehond en mazelen zou kunnen worden nagegaan in hoeverre bij vrouwen die waarschijnlijk niet gevaccineerd zijn binnen het RVP beschermende antistoffen aanwezig zijn. Sommige infectieziekten kunnen zich niet handhaven als de effectieve immunisatiegraad hoger is dan een bepaalde waarde, bijvoorbeeld bij bof, mazelen en rodehond hoger dan 90 à 95 procent. Bij dergelijke ziekten is de bescherming tegen dezelfde virusstammen langdurig en onder bepaalde voorwaarden misschien zelfs levenslang. Daarom ook kunnen bof, mazelen en rodehond geëlimineerd of zelfs uitgeroeid worden. Als eliminatie echter niet bereikt wordt, en zich zo nu en dan toch epidemische verheffingen voordoen, ontstaat bij algemene vaccinatie een situatie waarin de afweer in de bevolking door verminderde circulatie van het micro-organisme daalt. Bij vrouwen die in een dergelijke situatie volwassenen geworden zijn, zijn de antistofgehalten relatief laag. Zij geven minder beschermende antistoffen door aan hun kinderen.

Voorzover bekend hebben zich bij de epidemieën van mazelen en rodehond in gemeenschappen met lage vaccinatiegraad in respectievelijk 1999-2000 en 2004-2005 geen ziektegevallen voorgedaan onder vrouwen en hun pasgeboren kinderen die eerder gevaccineerd waren. Een eenmaal doorgemaakte vaccinatie (of infectie) leidt kennelijk tot zeer langdurige, misschien zelfs levenslange bescherming. Zijn vrouwen (waarschijnlijk) nooit gevaccineerd tegen rodehond of mazelen, en hebben zij een lage antistoftiter, dan zou vaccinatie voorafgaand aan een zwangerschap te overwegen zijn. Bij een dergelijk programma zou de effectiviteit van vaccinatie via een preconceptie-advies op populatieniveau vergeleken moeten worden met die van alternatieve vaccinatieschema's voor kinderen.

De vraag die zich in deze gevallen voordoet is welke niveaus van antistoffen bij de moeder nodig zijn voor effectieve bescherming van haar pasgeboren kind. Wanneer is een herhalingsvaccinatie van de moeder, voorafgaand aan de zwangerschap, nodig? Op deze vragen kunnen op dit moment geen eenvoudige antwoorden gegeven worden.

Vaccinatie tegen infectie met Groep B hemolytische streptokokken (GBHS) is vooralsnog niet mogelijk. Wel zou als onderdeel van preconceptie-advies een systeem van screening opgezet kunnen worden, maar dan met een antibiotische profylaxe als eventuele interventie. De screening van aanstaande moeders op

GBHS kan echter ook plaatsvinden tijdens de reguliere zwangerschapscontrole.^{110,111}

Ouderen

Nog een andere populatie komt steeds meer in beeld als doelgroep voor vaccinatie in een publiek programma: die van de ouderen. Er zijn namelijk steeds meer vaccinaties die primair gericht zijn op de bescherming tegen aandoeningen die ook of primair gevaarlijk zijn voor (oudere) volwassenen, zoals die tegen griep en gordelroos. Het valt dan ook te verwachten dat ouderen steeds meer een expliciete doelgroep voor publieke vaccinatieprogramma's zullen worden. Nieuwe mogelijkheden voor hen zijn vaccinatie tegen pneumokokkeninfecties met behulp van een geconjugeerd vaccin, vaccinatie tegen kinkhoest en vaccinatie tegen infecties met respiratoir syncytieel virus.

Risicogroepen en subpopulaties

Het RVP richt zich vanwege zijn publieke karakter op de bescherming van de gehele bevolking. Waar ziekte echter ongelijk verdeeld is over de bevolking, kan het, ter bescherming van de bevolking als geheel, efficiënt zijn om de vaccinatie te richten op een of meer specifieke doelgroepen of subpopulaties. In feite vormt ook de vaccinatie van zuigelingen en jonge kinderen een dergelijke situatie. De doelziekten van het RVP zijn immers voor een belangrijk deel ziekten die zich vooral bij kinderen voordoen en vooral daar tot ernstige ziektebeelden kunnen leiden. Vaccinatie is dan vooral of uitsluitend van belang voor kinderen.

5.4 Conclusie

De hoofddoelstelling van het RVP – bescherming van de bevolking en het maatschappelijk leven tegen ernstige infectieziekten – is richtinggevend bij de vraag welke vaccinaties in het programma worden opgenomen. De doelstelling dient per doelziekte te worden uitgewerkt in één van drie subdoelen: uitroeien, het bereiken en onderhouden van groepsimmunitet, of het beschermen van zoveel mogelijk individuen. Vanuit de oorspronkelijke oriëntatie op kinderziekten vormen kinderen nog altijd een belangrijke doelgroep voor het RVP. Het RVP maakt echter een ontwikkeling door naar een publiek vaccinatieprogramma voor de bestrijding van infectieziekten op alle leeftijden. In dat kader dienen zich nieuwe doelgroepen aan: pasgeborenen, pubers, volwassenen, zwangere vrouwen, vrouwen met een kinderwens, ouderen, en specifieke risicogroepen.

De doelstelling van de specifieke vaccinatie is bepalend voor de vraag naar het beoogde bereik. Afhankelijk van de mate waarin een ernstige ziekte zich voordoet – verspreid over de gehele bevolking of in specifieke groepen – zal een vaccinatie meer of minder grootschalig uitgevoerd worden.

Beoordelingscriteria

6.1 Oordelen over vaccinatie in een bepaalde groep

Voor een consistent en verantwoord beleid is het zinvol om criteria te formuleren voor het opnemen van vaccinaties in het RVP. Een dergelijk beoordelingskader was tot nog toe niet voorhanden, nationaal noch internationaal. Wel zijn er aanzetten gegeven.^{2,112} Ook zijn er voor andere interventies sets criteria beschikbaar, zoals de criteria voor screening die zijn opgesteld door Wilson en Jungner.

Om helder te maken op welke gronden besloten wordt tot het toelaten van vaccinaties in het RVP heeft de commissie zeven criteria opgesteld. De criteria zijn zo geformuleerd dat aan de hand daarvan getoetst kan worden of het zinvol is een specifieke vaccinatie voor een specifieke doelgroep in het programma op te nemen. Het juist kiezen van de te vaccineren groep – de gehele bevolking, alle zuigelingen en jonge kinderen, of een of meer specifieke groepen of subpopulaties – is namelijk van doorslaggevend belang bij het beoordelen van de effectiviteit, de aanvaardbaarheid en de doelmatigheid van vaccinaties. In de praktijk van het beoordelen zullen daarbij soms verschillende opties parallel geëxploreerd en vergeleken moeten worden, met de zeven criteria als leidraad. Dat geldt niet alleen voor de doelgroep(en) voor de vaccinatie, maar ook voor verschillende mogelijke vaccinatieschema's.

De criteria zijn gebaseerd op twee ethische uitgangspunten, namelijk (1) een optimale bescherming van de populatie als geheel en (2) een rechtvaardige ver-

deling over groepen binnen de populatie, waarbij die groepen worden beschermd voor wie bescherming het meest urgent is.

Bij keuzen in de zorg, bijvoorbeeld als het gaat om wachtlijsten, staan deze twee overwegingen vaak haaks op elkaar, maar in een publiek vaccinatieprogramma leiden ze vaak tot keuze voor een zelfde optie. Vaak is vaccinatie van een hele bevolkingsgroep, bijvoorbeeld alle kinderen, de optie die leidt tot optimale bescherming en dus de meeste gezondheidswinst. Een rechtvaardige verdeling is dan ook meteen gegarandeerd. En als er toch een keuze gemaakt moet worden voor vaccinatie in specifieke doelgroepen, dan ligt het voor de hand om met name de groepen te beschermen waarin het risico van ziekte het grootst is. Dat is rechtvaardig, en het levert voor een specifieke ziekte vaak ook over de gehele bevolking gezien de meeste gezondheidswinst op.

De zeven criteria en hun toelichting bieden een kader voor systematische bespreking van argumenten voor of tegen opname van specifieke vaccinaties in het RVP, inclusief prioritering. Elke vraag veronderstelt dat de voorgaande vraag al een positief antwoord heeft gekregen. Zo is het eigenlijk niet nodig na te denken over de effectiviteit van een vaccin als de ziekte waartegen het beschermt nauwelijks voorkomt of niet ernstig genoeg is. En het is pas nodig de kosten-effectiviteit mee te wegen als duidelijk is dat het vaccin voor de gekozen doelgroep doeltreffend en veilig is. De criteria vormen echter geen invulformulier waar het antwoord op de vraag over opname in het RVP aan het eind eenvoudig uit komt rollen. De criteria vereisen een gedegen weging van de wetenschappelijke kennis, voordat een uitspraak gedaan kan worden. Bovendien zijn de oordelen altijd gekwalificeerd: een vaccin is bijna nooit volledig effectief of geheel zonder bijwerkingen. Het wordt nog complexer als meerdere opties te overwegen zijn, met elk hun eigen sterke en zwakke punten.

Daarom is de vraag relevant wie de beoordeling uit moet voeren. De commissie meent dat dat moet gebeuren door een onafhankelijke instantie, zoals de Gezondheidsraad, die geen gerelateerde belangen heeft en ook niet betrokken is bij de uitvoering van de vaccinatieprogramma's.

6.2 Zeven criteria

6.2.1 Overzicht

De criteria zijn te groeperen in vijf thema's. Hieronder staan ze per thema weergegeven. Een toelichting volgt in de paragrafen hierna.

Ernst en omvang van de ziektelast

- 1 De infectieziekte leidt tot een aanmerkelijke ziektelast in de bevolking:
 - de infectieziekte is ernstig voor individuen, en
 - de infectieziekte treft (potentieel) een omvangrijke groep.

Effectiviteit van de vaccinatie

- 2 De vaccinatie leidt tot een aanmerkelijke vermindering van de ziektelast in de bevolking:
 - het vaccin is effectief in het voorkomen van ziekte of reduceren van symptomen;
 - de benodigde vaccinatiegraad (als uitbannen van de ziekte of groepsimmuniteit het doel is) wordt gehaald.
- 3 Eventuele nadelige gezondheidseffecten van de vaccinatie (bijwerkingen) doen geen belangrijke afbreuk aan de gezondheidswinst in de bevolking.

Aanvaardbaarheid van de vaccinatie

- 4 De last die een individu ondervindt *door de afzonderlijke vaccinatie* staat in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel.
- 5 De last die een individu ondervindt *door het totale vaccinatieprogramma* staat in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel.

Doelmatigheid van de vaccinatie

- 6 De verhouding tussen kosten en gezondheidswinst is gunstig in vergelijking met die van andere mogelijkheden om de ziektelast te reduceren.

Prioritering van de vaccinatie

- 7 Met de keuze voor de vaccinatie wordt een (potentieel) urgent volksgezondheidsbelang gediend.

6.2.2 Ernst en omvang van de ziektelast

Vaccineren in een publiek programma veronderstelt altijd dat er een gezondheidsprobleem is dat voldoende ernstig is om overheidsbemoeienis noodzakelijk te maken. Onder ‘ernstig’ kunnen daarbij verschillende dingen worden verstaan.

Een ziekte is ernstig voor het individu als er sprake is van:

- sterfte, ernstige complicaties en invaliderende restverschijnselen;
-

- een tijdige diagnose en adequate behandeling onvoldoende mogelijkheden bieden om deze te voorkomen, weg te nemen of te reduceren.

Een ziekte is ernstig voor de maatschappij als er sprake is van:

- een jaarlijks aantal nieuwe gevallen van ziekte (incidentie) of sterfte (mortaliteit);
- een snelle verspreiding;
- de kans op een grootschalige epidemie;
- het risico van ontwrichting van de samenleving;
- het al dan niet bestaan van alternatieve beschermingsmogelijkheden.

Een vaccinatiebeleid dat gericht is op ernstige ziekten die tot veel (potentieel) gezondheidsverlies leiden voor individuen en voor de maatschappij geheel past goed in een strategie waarin publiek vertrouwen en een hoge acceptatie (vaccinatiegraad) belangrijk zijn. De rechtvaardiging voor een pro-actief beleid wordt bovendien sterker naarmate het algemeen belang meer gediend is met het invoeren van een vaccinatie.

Wordt een nieuwe vaccinatie van een bepaalde doelgroep overwogen, dan moet duidelijk zijn welk gezondheidsverlies daarmee voorkomen of gereduceerd kan worden. Maar met deze criteria kunnen ook bestaande vaccinaties opnieuw tegen het licht gehouden worden. In dat geval wordt gekeken naar de ziektelast die zou ontstaan zonder vaccinatie. Hierbij kan het voorbeeld van vaccinatie tegen difterie dienen. Difterie is een ziekte die in Nederland op dit moment onder controle is. Recente ervaringen in Oostbloklanden laten zien dat de ziektelast zeer sterk kan stijgen als de vaccinatiegraad terugloopt. De omvang van de ziektelast door difterie is dus, ook in Nederland, potentieel aanzienlijk.

De ernst en de omvang van de ziektelast zijn niet alleen een belangrijk criterium bij de beoordeling van opname van vaccinatie in het RVP. Ze zijn ook richtinggevend voor het bepalen van prioriteiten voor de ontwikkeling van nieuwe vaccins.

6.2.3 *Effectiviteit van de vaccinatie*

Bij vaccinatie in het RVP gaat het om een aanbod aan in principe gezonde personen, met name kinderen. In Westerse landen is, mede door grootschalige vaccinatie en zolang de vaccinatiegraad hoog blijft, de kans gering dat een niet-gevaccineerd persoon geïnfecteerd raakt en complicaties van de ziekte krijgt. Vaccinatie is er dan op gericht toekomstige gezondheidsschade te voorkomen die slechts een kleine kans heeft om zich voor te doen.

In die situatie moeten zeer hoge eisen gesteld worden aan de effectiviteit en veiligheid van de vaccins. Die eisen liggen zelfs hoger dan wat gebruikelijk is bij geneesmiddelen: die worden immers toegediend aan personen die ziek zijn. Het tweede en het derde criterium houden dan ook in dat vaccinatie alleen een optie is als voldoende gegevens voorhanden zijn waaruit een goede effectiviteit en veiligheid blijkt.

De effectiviteit van de vaccinatie moet aangetoond zijn door een aanmerkelijke vermindering van de ziektelast in de bevolking in een daarvoor geëigende onderzoeksopzet. De verminderde ziektelast kan tot uiting komen in een geringer aantal ziektegevallen of in een belangrijke reductie van symptomen. Als uitroeiing van de ziekte of het bereiken van groepsimmunitet doelstelling van de vaccinatie is, dient de daarvoor benodigde vaccinatiegraad gehaald te kunnen worden.

Vaak komen volledige en gedetailleerde gegevens over de veiligheid pas beschikbaar bij grootschalige toepassing. Daarom dient een systeem voor de registratie en onderzoek van bijwerkingen beschikbaar te zijn. De veiligheid van vaccinaties moet een voortdurende zorg zijn voor de betrokken overheden, vaccinproducenten en gezondheidsmedewerkers. Die verantwoordelijkheid betreft niet alleen onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van vaccins, maar moet ook fundamenteel onderzoek naar de effecten van vaccinatie op het immuunsysteem en mogelijk daaraan gerelateerde bijwerkingen omvatten.

6.2.4 Aanvaardbaarheid van de vaccinatie

Onder aanvaardbaarheid valt allereerst het punt van de belasting. Voor de kinderen en hun ouders zijn de meest zichtbare effecten van de vaccinatie vaak de ongemakken die ermee gepaard gaan. Die ongemakken zijn op zich klein en kunnen in het algemeen niet als serieuze schade worden aangemerkt. Het feit dat ze zich voordoen bij zeer veel kinderen verleent ze echter extra belang. Het streven is dan ook om deze belasting zo gering mogelijk te laten zijn.

Op grond van dit criterium stelde de commissie eerder dat zij onder normale omstandigheden vast wil houden aan een maximum van twee injecties per kind per sessie. Dat is niet alleen van belang voor de betrokken kinderen en hun ouders. Het is ook belangrijk om de bereidheid tot deelname aan het RVP zo groot mogelijk te houden, om op die manier een zo hoog mogelijke vaccinatiegraad te bereiken.

De commissie formuleert dit maximum van twee prikken per keer op basis van *expert opinion* en signalen uit het veld, van ouders en medewerkers van consultatiebureaus. Er zijn weinig wetenschappelijke gegevens om dit oordeel te onderbouwen (of te weerleggen). Onderzoek naar de acceptatie van meervoudig

prikken is echter wel belangrijk. De commissie beveelt dan ook aan dat dergelijk onderzoek uitgevoerd zal worden.

Een ander punt is de rechtvaardigheid van de verdeling over bepaalde groepen. Problemen daarmee zouden zich voordoen als de lasten van vaccinatie systematisch toevallen aan de ene groep en de baten steeds voor een andere groep zijn. Genoemd is al de mogelijkheid van vaccinatie tegen kinkhoest van bepaalde groepen oudere kinderen en volwassenen die in contact komen met zeer jonge zuigelingen, om die laatsten te beschermen. Verder is er een Japans onderzoek waaruit zou blijken dat vaccinatie van kinderen tegen influenza een effectieve maatregel zou kunnen zijn voor de bescherming van ouderen.¹¹³ De geldigheid van de bevinding is overigens door andere onderzoekers wel in twijfel getrokken.

Ook een rechtvaardige verdeling van risico's is van belang. Door algemene vaccinatie in te voeren wordt de spreiding van een ziekte namelijk beïnvloed. Groepen mensen die voorheen relatief weinig risico liepen, bijvoorbeeld ouderen of personen die op principiële gronden vaccinatie afwijzen, zouden in sommige situaties met een groter risico te maken kunnen krijgen. Bij vaccinatie tegen polio, bof en rubella profiteren personen die niet gevaccineerd zijn enerzijds van de verminderde viruscirculatie door het vaccinatieprogramma. Anderzijds lopen deze personen, als ze toch aan het virus worden blootgesteld, een hoger risico op ziekte door de gemiddeld hogere leeftijd bij infectie. Afhankelijk van de optelsom van deze tegengesteld werkende factoren kan het eindresultaat in deze groep een in absolute zin lagere ziektelast inhouden, maar ook een hogere.

Dergelijke implicaties zijn niet *a priori* onaanvaardbaar. Maar in een zorgvuldige introductie van een vaccin dient wel beoordeeld te worden of dit soort verschuivingen verwacht wordt en zo ja, of ze aanvaardbaar zijn. Bijvoorbeeld bij de invoering van algemene vaccinatie tegen rubella in 1987 is dat ook gebeurd.¹¹⁴ Degenen die door invoering van de vaccinatie mogelijk een hoger risico lopen dienen uiteraard zorgvuldig geïnformeerd te worden.

De commissie ziet als haar taak te adviseren over de inhoud van het RVP vanuit het nationale perspectief. Overwegingen van rechtvaardigheid zijn echter ook relevant wanneer naar de internationale context wordt gekeken. Voor bijvoorbeeld ontwikkelingslanden zullen andere prioriteiten gelden bij de ontwikkeling en introductie van nieuwe vaccins dan voor de Westerse wereld. Vaccins die een belangrijke toepassing kunnen hebben in ontwikkelingslanden, kunnen daar door geldgebrek vaak onvoldoende gebruikt worden.

6.2.5 Doelmatigheid van de vaccinatie

Voordat een vaccinatie in een publiek vaccinatieprogramma kan worden opgenomen, moet het volledige spectrum van kosten, opbrengsten, gewenste en ongewenste gezondheidseffecten van die vaccinatie beoordeeld worden. Als een alternatief vaccinatieschema of een andere preventieve benadering mogelijk zijn, dan moet de voorgestelde vaccinatie daarmee vergeleken worden. Bij een nieuwe vaccinatie wordt vergeleken met de situatie zonder vaccinatie. Bij de beoordeling speelt de kosteneffectiviteitsanalyse steeds vaker een prominente rol. Daarmee kan, idealiter, beoordeeld worden hoe het geld het beste besteed kan worden, of, met andere woorden, hoe een euro de meeste gezondheidswinst oplevert.

In een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) worden de kosten per voorkomen ziektegeval of gewonnen levensjaar geschat. Een kostenutiliteitsanalyse (KUA) gaat een stap verder. In een dergelijke analyse worden de effecten op gezondheid gecorrigeerd voor de kwaliteit van leven en uitgedrukt in QALY's: *quality adjusted life years*. Daarmee wordt het in principe mogelijk om de kostenutiliteitsverhouding tussen allerlei, ook ongelijksoortige, interventies te vergelijken. In Nederland wordt voor preventieve interventies vaak als uitgangspunt gehanteerd dat een gewonnen levensjaar of een QALY maximaal 20 000 euro mag kosten. Door de Raad voor de Volksgezondheid en Zorg is een bovengrens van 80 000 euro per QALY voor collectief gefinancierde zorg voorgesteld.¹¹⁵

Een kosteneffectiviteitsanalyse behelst het ontwikkelen van een model waarin de volgende gegevens gecombineerd worden: de epidemiologie van de infectieziekte, de daarmee samenhangende sterfte en ziektelast, de effectiviteit en de bijwerkingen van vaccinatie, en de kosten van vaccinatie en behandeling. Specifiek voor infectieziekten is dat de modellen ook rekening zouden moeten houden met de indirecte effecten van preventie. Vaccinatie van een deel van de bevolking kan bijvoorbeeld de circulatie van het betreffende micro-organisme doen verminderen en zodoende gunstige effecten hebben op de ziektefrequentie onder niet-gevaccineerden. De indirecte effecten van vaccinatie kunnen groot zijn en veel invloed hebben op de kosteneffectiviteitsverhouding. De vaccinatie van kinderen tegen pneumokokkeninfecties en de effecten daarvan op de ziektelast bij ouderen vormt hiervan een goed voorbeeld.

Gangbare (statische) modellen houden daar echter geen rekening mee. Zogeheten dynamische modellen doen dat wel, maar daarvoor zijn weer gedetailleerde contactgegevens nodig. Dergelijke dynamische modellen zijn dus complexer, maar sluiten beter aan bij het karakter van infectieziekten. Voor een kosteneffectiviteitsanalyse bij infectieziekten verdient een dynamisch model dus

de voorkeur. Statistische modellen kunnen echter ook aangepast worden als de omvang van de indirecte effecten bekend is. Maar wat voor model ook wordt gebruikt, steeds moeten de essentiële kenmerken van de betreffende infectieziekte er adequaat in verwerkt zijn. Als dat niet het geval is, hebben de modelbevindingen immers maar een beperkte betekenis.

Niet altijd zijn alle voor het model vereiste gegevens bekend. Zo kan er gebrek zijn aan epidemiologische gegevens voor de Nederlandse situatie, of kan er onzekerheid zijn over de kans op overdracht van de infectie, de duur van de besmettelijkheid of het belang van verschillende transmissieroutes. Ook is het soms de vraag hoe ziekte toestanden vertaald moeten worden in termen van aantasting van de kwaliteit van leven. Soms is het mogelijk om het model aan te passen aan de wel beschikbare gegevens. Als er bijvoorbeeld geen gegevens bekend zijn over de kwaliteit van leven bij een bepaalde aandoening, om zo de QALY's te kunnen berekenen, dan vormen de aantallen voorkomen infecties of gewonnen levensjaren vaak een goed alternatief. Ondanks ontbrekende gegevens kan door een goede analyse bovendien vaak toch voldoende inzicht worden verworven.

Wel is het onvermijdelijk dat modellen gebaseerd zijn op bepaalde aannames. Een belangrijk instrument om de invloed daarvan na te gaan is (multivariate) gevoeligheidsanalyse. Met behulp daarvan kunnen schattingen gemaakt worden voor een reeks van aannames. Zodoende kan de mate van (on)zekerheid van een geschatte kosteneffectiviteitsverhouding worden aangegeven. Een lage kosteneffectiviteitsverhouding met een grote onzekerheid zegt minder dan een hogere kosteneffectiviteitsverhouding met een grote betrouwbaarheid.

Een specifiek issue dat grote invloed heeft op de beoordeling van de doelmatigheid van vaccinaties aan de hand van gezondheidseconomische modellen, is het disconteringspercentage. Hiermee wordt het percentage aangeduid waarmee kosten, maar ook gezondheidseffecten, afgewaardeerd worden over de tijd. De noodzaak om discontering toe te passen komt voort uit een bepaalde tijdsvoorkeur.

Worden er kosten gemaakt, dan zal iedereen het ermee eens zijn dat die bij voorkeur worden uitgesteld. Een euro die je pas over een jaar hoeft uit te geven, is volgens afspraak dan ook vier procent goedkoper dan een euro die nu al geïnvesteerd moet worden. Lastiger is het om met deze tijdsvoorkeur om te gaan bij de effecten op gezondheid. Sommige gezondheidseconomen menen dat daar eenzelfde principe gehanteerd moet worden. Een nu gewonnen levensjaar is in die visie vier procent meer waard dan een levensjaar dat pas volgend jaar gewonnen wordt.

De Gezondheidsraad heeft echter betoogd dat een dergelijke discontering van gezondheidseffecten sterk in het nadeel werkt van preventieve interventies die hun effecten pas hebben op de langere termijn.^{2,4,116} Om redenen van solidariteit tussen de generaties zou je dan kunnen overwegen om de discontering van gezondheidseffecten achterwege te laten of te verminderen. In KUA's voor RVP-vaccinaties heeft de Gezondheidsraad steeds zowel schattingen van de kostenutiliteitsverhouding gegeven waarin de gezondheidseffecten gediscoteerd waren tegen de voorgeschreven vier procent, als schattingen waarin die effecten niet of tegen 1,5 procent per jaar gediscoteerd waren.²⁻⁴ In de nieuwe Farmacoeconomische Richtlijnen van het College voor Zorgverzekeringen wordt een percentage van 1,5 voorgeschreven bij de gezondheidseffecten.¹¹⁷

De commissie hecht grote betekenis aan modellen bij het vergelijken van verschillende preventiestrategieën. Kwantitatieve voorspellingen van de effecten op de lange termijn, geschat met dezelfde methoden, beschouwt zij met grotere terughoudendheid. Een kosteneffectiviteitsanalyse kan bijdragen aan een coherente en rechtvaardige besluitvorming. Het is echter niet het waardevrije instrument waar sommigen het voor houden. Onvolkomenheden van het model en noodzakelijke aannames beperken de geldigheid van modelschattingen, maar verdwijnen gemakkelijk uit het zicht als een KUA wordt samengevat in een bedrag per QALY of gewonnen levensjaar.

Daarom is het belangrijk om voor ogen te houden dat de KUA diverse methodologische beperkingen kent, die onvermijdelijk ook leiden tot bepaalde verdelingseffecten.¹¹⁸ Daarbij gaat het onder andere om problemen bij het integreren van kwaliteit en kwantiteit van leven, bij het optellen van QALY's van verschillende personen, bij het op gestandaardiseerde wijze beschrijven van gezondheidstoestanden, bij het formuleren van een theorie over voorkeuren voor gezondheidstoestanden, bij het ontwerpen van procedures voor het meten van die voorkeuren en bij de keuze van de beoordelaars. Bij prioriteitsstelling binnen afzonderlijke deelgebieden, zoals in dit geval vaccinatie van veelal jonge kinderen, zullen de onvolkomenheden en onzekerheden van KUA minder zwaar wegen.¹¹⁶

Tot slot is belangrijk om te vermelden dat de commissie in haar beoordeling van de doelmatigheid van vaccinaties de effecten voor de volksgezondheid het zwaarst laat wegen. Verder vindt de commissie dat bij een beoordeling van de verhouding tussen kosten en baten van een specifieke vaccinatie altijd een analyse beschikbaar moet zijn die verricht is door niet-belanghebbende, deskundige wetenschappers.

6.2.6 *Prioritering van de vaccinatie*

Het criterium dat onder de noemer van prioritering valt, het laatste van de zeven, dient om het belang van de vaccinatie in kwestie te wegen ten opzichte van andere vaccinaties waarvoor eventueel ook gekozen zou kunnen worden. Het is belangrijk om daarbij de uitgangspunten bij het formuleren van de criteria helder voor ogen te houden: een optimale bescherming van de bevolking als geheel en een rechtvaardige verdeling over groepen binnen de populatie, waarbij die groepen worden beschermd voor wie bescherming het meest urgent is. Steeds zal daarbij ook een weging gemaakt dienen te worden van de te behalen gezondheidswinst in het licht van de beperkte financiële middelen en de beperkte praktische mogelijkheden binnen het programma.

Richtinggevend is dan of met de keuze voor de betreffende vaccinatie een (potentieel) urgent volksgezondheidsbelang gediend wordt. Dat kan bijvoorbeeld een reden zijn om prioriteit te geven aan de bescherming tegen een ziekte waarvoor individuen zich zelf minder goed kunnen beschermen. Net als bij het eerste criterium verdient de toevoeging '(potentieel)' toelichting. Met een potentieel urgent volksgezondheidsbelang van een vaccinatie wordt bedoeld dat een belangrijk volksgezondheidsprobleem voorkomen wordt.

6.3 **Conclusie**

In een eerder advies heeft de commissie aangegeven dat het RVP een beperkt pakket van als noodzakelijk, effectief en veilig beoordeelde vaccinaties dient te omvatten.² Redenerend vanuit het publieke karakter van het programma zijn de overwegingen die daarbij een rol spelen uitgewerkt in zeven criteria voor collectieve vaccinatieprogramma's. De zeven criteria kunnen behulpzaam zijn om het RVP op verantwoorde wijze vorm en inhoud te geven. Elk van de punten kan echter aanleiding geven tot een uitgebreide analyse van wetenschappelijke gegevens en weging van bepaalde waarden. Dat vraagt om zorgvuldige toepassing.

-
- | | |
|---|----------------------------------|
| 7 | Nieuwe mogelijkheden |
| 8 | Invulling van het programma |
| 9 | Aanbevelingen voor de uitvoering |
-

Deel



Keuze

Nieuwe mogelijkheden

7.1 Nieuwe stappen in de ontwikkeling van vaccins

7.1.1 *Traditionele methoden*

Aan de ontwikkeling van bijna alle nieuwe vaccins vanaf het midden van de twintigste eeuw liggen technologische doorbraken ten grondslag. Veel van de barrières leken aanvankelijk onoverkomelijk. Sterk geloof in de mogelijkheden en grote investeringen, zowel wetenschappelijk als financieel, hebben echter mogelijk gemaakt wat onmogelijk leek.

Vaccins tegen influenza en gele koorts werden mogelijk door het kweken van virus in kippeneieren. Vervolgens heeft de ontwikkeling van celkweek onder andere het orale poliovaccin mogelijk gemaakt. In de periode tot 1970 werden, op basis van cel- of weefselkweek, vaccins tegen onder andere mazelen, bof en rodehond ontwikkeld.

Naast commerciële bedrijven hebben ook publieke instituten voor volksgezondheid een belangrijke rol gespeeld. In het Rijksinstituut voor Volksgezondheid in Nederland werd op geleide van gerichte keuzes al vroeg, rond 1960, het DKTP-combinatievaccin ontwikkeld. De ontwikkeling van combinatievaccins is van doorslaggevend belang gebleken voor de toepassing van vaccins in publieke programma's.

Analyse van virale antigenen en antistofpatronen bij dragers van het hepatitis B-virus leidde in 1979 tot de ontwikkeling van een plasmavaccin tegen hepatitis B. De kwaliteit van hepatitis B-vaccins kon vervolgens belangrijk verbeterd worden door toepassing van technieken van genetische manipulatie. Door het gen voor het hepatitis B-oppervlakte-antigeen, het belangrijkste onderdeel van het vaccin, in te bouwen in een gist, is het mogelijk geworden het zuivere antigeen in grote hoeveelheden te produceren. Genetische manipulatie staat ook aan de basis van bepaalde vaccins tegen kinkhoest (acellulair), ziekte van Lyme en cholera.

De ‘makkelijke’ vaccins zijn inmiddels wel ontwikkeld. Nu gaat het om de moeilijkere vaccins, tegen aandoeningen waartegen onder natuurlijke omstandigheden vaak geen levenslange immuniteit ontstaat. Daarnaast gaat het om verbeteringen van de bestaande vaccins (zie paragraaf Nieuwe immunologische kennis). Deels kan daarbij gebruik gemaakt worden van bestaande technieken. In een aantal gevallen zullen echter nieuwe wetenschappelijke en technologische doorbraken nodig zijn.

Een recente doorbraak is de ontwikkeling van geconjugeerde vaccins tegen *Haemophilus influenzae* type b, pneumokokken en meningokokken C. Kapselpolysacchariden van deze bacteriën als zodanig bleken geen immunologische reactie op te wekken bij jonge kinderen. Inzichten in de mechanismen van de verworven afweer leidden ertoe de kapselpolysacchariden te koppelen aan eiwitten. De eiwitten dienen als herkennings- en bindingsplaats voor T-cellen. Zodoende lukte het om werkzame vaccins tegen deze aandoeningen te ontwikkelen.

Potentieel zeer belangrijk is ook de ontwikkeling van vaccins tegen infectie met het humaan papillomavirus (HPV). Dertig jaar geleden werd voor het eerst geopperd dat HPV een mede-veroorzaker van baarmoederhalskanker zou kunnen zijn. Inmiddels is gebleken dat het verband tussen HPV en baarmoederhalskanker uitzonderlijk sterk is. Na een verloop van gemiddeld tientallen jaren kan HPV-infectie aanleiding geven tot baarmoederhalskanker. Het is nu gelukt om de immunogene delen van het virus na te maken in de vorm van *virus-like particles*. De vaccins blijken zeer werkzaam tegen HPV-infectie en voorstadia van baarmoederhalskanker. Gezien de lange incubatietijd kan alleen de tijd leren of de vaccins ook werkzaam zijn tegen baarmoederhalskanker zelf en of daarvoor herhalingsinjecties nodig zijn. Na het vaccin tegen hepatitis B, wereldwijd een belangrijke oorzaak van leverkanker, is het vaccin tegen HPV-infectie het eerste vaccin dat specifiek is gericht tegen kanker.

Dergelijke vernieuwingen ontstaan niet zomaar. Het gaat om een proces dat voor een gemiddeld vaccin tien jaar of meer kan duren en zo’n 250 miljoen euro

kost. Daarbij moet al bij aanvang beoordeeld worden of ontwikkeling van het vaccin haalbaar is, technisch en financieel, omdat slechts in vijf tot tien procent van de gevallen daadwerkelijk een toepasbaar product ontstaat. In de overige gevallen stopt de ontwikkeling om redenen die aan het begin van het proces niet te voorzien waren.

7.1.2 Nieuwe technieken

DNA-technieken komen steeds meer centraal te staan bij de vaccinontwikkeling en -productie. De mogelijkheden zijn nog maar net aangeboord. In grote lijnen worden DNA-technieken op vijf manieren ingezet.

Een eerste toepassing is dat daarmee de kennis beschikbaar komt die nodig is om een werkzaam vaccin te kunnen ontwikkelen. Als bekend is welk gen of welke genen van micro-organismen relevant zijn voor de afweer, kunnen DNA-technieken gebruikt worden om het gen te karakteriseren en eventueel aan te passen voor vaccinontwikkeling. Maar vaak is in eerste instantie niet precies bekend welke genen betrokken zijn. Dan kan *reverse genetics* worden ingezet om te bepalen welke functie bij bepaalde genen hoort. *Reverse genetics* lijkt ook veelbelovend om levende virusvaccins te maken die door genetische manipulatie zijn verzwakt. Gebruikmakend van die methode worden op dit moment bijvoorbeeld vaccins ontwikkeld tegen influenza, parainfluenza en respiratoir syncytieel virus. Levend verzwakte vaccins zijn aantrekkelijk vanwege de brede immuniteit die ze opwekken, zowel humoraal (B-lymfocyten) als cellulair (T-lymfocyten). Levend verzwakte vaccins kunnen vaak ook ingezet worden voor het opwekken van mucosale immuniteit (via slijmvlies).

In de tweede plaats kunnen genen die coderen voor beschermende eiwitten in cellen van bacteriën of gisten worden ingebouwd. Na expressie van deze genen kunnen de antigenen worden gezuiverd en gebruikt als niet-infectieus vaccin. Die benadering wordt nu al gebruikt bij het recombinant-hepatitis B-vaccin. Andere recombinantvaccins liggen in het verschiet.

In de derde plaats kunnen micro-organismen genetisch zo worden gemanipuleerd dat ze vreemde antigenen aanmaken. Het levende micro-organisme kan vervolgens als vaccin gebruikt worden. Als het antigeen daarna vrijkomt, bouwt het immuunsysteem een afweerreactie op. Het lijkt in principe mogelijk om met deze benadering vaccins te maken tegen verscheidene virussen en bacteriën. Vooral natuurlijk voorkomende, niet of weinig pathogene micro-organismen of kunstmatig verzwakte micro-organismen komen als vector in aanmerking. Voorbeelden zijn levende verzwakte bovine tuberculosebacteriën (Bacille Calmette-Guérin, BCG), koepokvirussen (vaccinia) en adenovirussen. Een potentieel voor-

deel van deze benadering is dat verscheidene genen tegelijkertijd kunnen worden ingebouwd, waardoor combinatievaccins mogelijk zijn.

In de vierde plaats kunnen recombinant DNA-technieken gebruikt worden voor het maken van vaccins voor orale toediening (via de mond). Verscheidene probiotica, bijvoorbeeld lactobacillen, worden al jaren gebruikt in de voedingsmiddelenindustrie en zijn veilig bij orale toediening in grote hoeveelheden. Lactobacillen die vaccinantigenen op hun celwand dragen, kunnen in principe gebruikt worden voor grootschalige vaccinatie met behulp van orale vaccins. Sommige lactobacillen bezitten immuunstimulerende eigenschappen. Daardoor kunnen lactobacillenvaccins ook gebruikt worden voor de ontwikkeling van vaccins die een beschermende afweerreactie opwekken aan de slijmvliezen (mucosa).

Misschien wordt het ook mogelijk om met behulp van planten eetbare vaccins te maken. In dat geval brengen recombinantplanten het antigeen tot expressie. Deze benadering staat nog in de kinderschoenen en heeft te kampen met het basale probleem dat er voor veel antigenen die het lichaam via het darmstelsel bereiken immunologische tolerantie ontstaat. Als de benadering levensvatbaar blijkt, zouden goedkoop grote hoeveelheden vaccins geproduceerd kunnen worden. Er moet echter nog veel werk verzet worden om aan te tonen dat dergelijke vaccins effectief en veilig kunnen zijn. Intussen worden ook andere mogelijkheden van vaccinproductie onderzocht, met behulp van maïs, tabak-, aardappel- en tomatenplanten.

Tenslotte kunnen DNA-technieken worden ingezet om DNA-vaccins te maken. In de huidige vaccins bestaat het werkzame bestanddeel uit één of meer van de eiwitten die overeenkomen met die van het betreffende micro-organisme. Onderzoek is gaande om, in plaats van eiwit, DNA te gebruiken dat voor het eiwit codeert. Het voordeel van dergelijke DNA-vaccins is vooral technisch van aard. Veranderingen in de samenstelling van het vaccin kunnen relatief snel en eenvoudig worden aangebracht; de productie is relatief eenvoudig. DNA-vaccins zijn ook relatief veilig, omdat ze in tegenstelling tot levende verzwakte virussen of bacteriën geen ziekte kunnen veroorzaken als door genetische veranderingen de virulentie terugkeert. Verder kunnen DNA-vaccins, door aanwezige CpG-motieven, de *Toll-like receptoren* van het aangeboren immuunsysteem stimuleren.

De ontwikkeling van deze DNA-vaccins is echter minder snel gegaan dan aanvankelijk werd gedacht. In veel gevallen blijkt het niet mogelijk om afdoende beschermende immuniteit op te wekken met een enkel eiwit (als genproduct). Bij de mens waren de eerste resultaten minder positief dan in proefdieronderzoek bij

de muis. Wel werden gunstige resultaten gezien van heterologe *prime-boost* strategieën, waarbij de toediening van DNA gevolgd werd door toediening van vaccin op basis van een recombinantvirus (vaccinia- of adenovirus) dat hetzelfde antigeen tot uiting brengt.

Tabel 8 Recente technieken voor vaccinontwikkeling (Bron: ³⁸).

Strategie	Voorbeelden
Productie van recombinant-eiwit	Hepatitis B-oppervlakte-antigeen, Lyme outer surface protein A, CMV gB protein
Levende recombinant micro-organismen met genen van gerelateerde pathogenen	Dengue-genen in gele koorts-17D, parainfluenza 1+2-genen parainfluenza 3, M. tuberculosis in BCG
Recombinant vectoren met geïncorporeerde genen van pathogenen	HIV, CMV
Alfa virus replicons	HIV, hemorrhagische koorts
Niet-replicerende virus-like particles	HPV, SARS
Naakte DNA-plasmiden	HIV en andere
Prime-boost strategieën met DNA en/of vectoren	HIV, malaria, tuberculose
Reverse-vaccinologie	Meningokokken B
Microarrays voor expressie van virulentiegenen	Diverse bacteriële vaccins
Synthetische eiwitten	Kanker, CTL-vaccins
Synthetische polysacchariden	Hib
Reverse genetics	Influenza, parainfluenza, RSV

Hib=*Haemophilus influenzae* type b, CMV=cytomegalovirus, HPV=human papillomavirus, RSV=respiratoir syncytieel virus, HIV=human immunodeficiëntie virus, CTL=cytotoxische T-lymfocyten.

Ondanks wisselende resultaten, zijn de verwachtingen nog altijd groot. Als het concept van DNA-vaccins tot volledige ontplooiing gebracht kan worden, dan zou de ontwikkeling van vaccins inderdaad aanmerkelijk versneld kunnen worden. DNA-vaccins zijn vooralsnog echter alleen geregistreerd voor gebruik bij dieren. In 2005 is bijvoorbeeld een vaccin tegen infectie met het West-Nijlvirus bij paarden geregistreerd.

Het voornaamste struikelblok voor de ontwikkeling van DNA-vaccins voor de mens is het risico dat het DNA uit het vaccin zich nestelt in het DNA van de ontvanger en daar een kankergen zou aanschakelen. Hoe groot dat gevaar in werkelijkheid is, kan alleen gemeten worden na grootschalige toepassing, maar deze route is door regelgeving vrijwel onmogelijk geworden.

Tabel 8 geeft een overzicht van nieuwe technieken voor vaccinontwikkeling.

7.1.3 Nieuwe immunologische kennis

De groeiende inzichten in met name de werking van het aangeboren immuunsysteem hebben implicaties voor de ontwikkeling van nieuwe vaccins. De huidige

generatie vaccins is ontwikkeld op basis van *trial and error*. Het is vaak niet precies bekend hoe ze werken en waardoor ze werkzaam zijn. De verwerkte stoffen die de immuunrespons versterken, de adjuvantia, zijn vaak geselecteerd op de mate waarin ze de antistofproductie stimuleren, terwijl er steeds meer aanwijzingen zijn dat juist de cellulaire immuniteit van belang is. Veel van de huidige vaccins en adjuvantia (vaak aluminium) sturen de receptoren van het aangeboren immuunsysteem daardoor niet of in geringe mate aan.

De groeiende inzichten in de werking van het aangeboren immuunsysteem kunnen gebruikt worden om vaccins te ontwikkelen die in dat opzicht verfijnder zijn. Het immuunsysteem blijkt echter zeer complex aangestuurd te worden, zo wordt steeds duidelijker. De bestudering vraagt dan ook om de brede inzet van moderne analytische technologie, zoals DNA-technieken (*genomics*) en eiwit-chemische technieken (*proteomics*).

De vaccins die tot nu succesvol waren beperkten zich voor een aanzienlijk deel tot de kinderziekten. Kinderziekten resulteren van nature in een blijvende en effectieve afweer. Dat vormde traditioneel de basis voor vaccinontwikkeling. De traditionele, succesvolle vaccins waren merendeels gebaseerd op levende verzwakte micro-organismen, dode hele bacteriën of toxinen. Deze relatief ‘makkelijke’ vaccins beoogden het immuunsysteem met relevante antigenen te prikkelen. Het gehalte aan specifieke antistoffen bleek in de meeste gevallen goed te correleren met bescherming.

De ontwikkeling van nieuwe of verbeterde vaccins tegen ‘moeilijke’ ziekten als infecties met meningokokken B, malaria, HIV-infectie, influenza, kinkhoest en tuberculose vormen een grotere uitdaging. Daarbij telt niet alleen de antigene samenstelling van het vaccin, maar ook de sturende werking op het immuunsysteem. In het geval van gecombineerde vaccins moet er bovendien geen tegengestelde sturing optreden. Maar dat is ook mogelijk, met de nieuwe inzichten in de werking van de aangeboren afweer als leidraad. Het is daarbij van essentieel belang de *correlates of protection* tegen de daarbij behorende infectieziekten precies te kunnen bepalen. Vervolgens zullen de antigene samenstelling en de adjuvantia voor deze vaccins gekozen kunnen worden op geleide van de gewenste sturende effecten.

Voor prikkeling van de *Toll-like receptoren* van het aangeboren immuunsysteem is een aantal specifieke adjuvantia in verschillende stadia van ontwikkeling. Voorbeelden zijn CpG-DNA en monofosforyl lipide A (MPL). MPL is een chemisch gemodificeerd lipopolysaccharide (LPS). LPS, een bestanddeel van het cellulaire kinkhoestvaccin, heeft een gunstige immuunstimulerende werking.

MPL heeft ongeveer dezelfde werking, maar heeft minder schadelijke bij-effecten.¹¹⁹

7.1.4 *Nieuwe toedieningsvormen*

De meeste huidige vaccins worden toegediend via een injectie in spierweefsel. Die praktijk is historisch gegroeid, maar spierweefsel is niet de plaats waar de wisselwerking tussen micro-organismen en het afweersysteem optreedt. Na injectie moeten antigenen zich namelijk over een relatief lange afstand via lymfebanen en bloedvaten verplaatsen naar de lymfeklieren, waar ze een afweerreactie in gang kunnen zetten. Immunologisch gezien is toediening in spierweefsel dus niet ideaal. Nieuwe methodieken voor de toediening van vaccins zijn dan ook gewenst.

In de eerste plaats zou daarmee de respons van het immuunsysteem aangestuurd kunnen worden. Een voorbeeld is de toevoeging aan DNA-vaccins van genen die voor cytokinen coderen.

In de tweede plaats zou door andere toedieningsvormen vooral een immuunrespons opgewekt kunnen worden op de plaats waar deze nodig is. Bij een natuurlijke infectie vindt de wisselwerking tussen micro-organisme en het afweersysteem meestal plaats in de huid of de slijmvliezen. Daarom zijn vaccins in ontwikkeling voor toediening in de huid, in de neus (nasaal) of via de mond (oraal). Doel van deze mucosale vaccins is om aan de slijmvliezen een beschermende reactie van IgA-antistoffen op te wekken. Een voorbeeld van een oraal vaccin dat al beschikbaar is, is het vaccin tegen diarree door infecties met rotavirus. Maar ook bij influenza of kinkhoest hebben vaccins die een mucosale bescherming opwekken belangrijke voordelen. Een voordeel van nasale of orale vaccins is natuurlijk ook dat geen injecties nodig zijn en dat de vaccins niet hoeven te concurreren om de schaarse plekken in combinatievaccins.

Ook bij toediening direct onder de huid (intra- of subcutaan) komt het antigeen snel in aanraking met de dendritische of antigeenpresenterende cellen (APC) van het aangeboren afweersysteem. APC 'reizen' naar de lymfeklieren en brengen daar de afweerreactie op gang.

Dat is waarschijnlijk ook het geval bij bionaaldjes. Bionaaldjes zijn mini-implantaatjes (1 x 15 mm) die pijnloos door de huid worden geblazen. Ze worden gemaakt van biologisch dragermateriaal en van tevoren met een entstof gevuld en gedroogd. Na subcutane of intramusculaire toediening lost het dragermateriaal in enkele minuten op en wordt de entstof vrijgegeven. Lichaamsvocht vervult daarbij de functie van reconstitutievloeistof.

Tabel 9 Nieuwe vaccintoedieningsvormen (Bron: ³⁸).

Route	Voorbeelden
Intranasaal	Levend verzwakt influenzavaccin
Aërosol	Mazelen- en rodehondvaccin
Oraal	Rotavaccin, HBsAg-transgene planten
Transcutaan: patches, micronaalden, poeder en bionaalden	Hepatitis B, influenza

Bionaaldjes zijn nog in ontwikkeling, maar lijken belangrijke voordelen te hebben. Proeven met bionaaldjes duiden op een betere antigeenstabiliteit, een grotere thermostabiliteit en eveneens betere immunogeniciteit dan conventionele toediening (G van de Wijdeven, G Kersten, H Hirschberg en A Kelder, schriftelijke mededeling 2006).

Verder lijkt het in principe mogelijk om in een bionaaldje verschillende antigenen of een eerste en een herhalingsdosis te combineren. Daardoor zouden minder entingen gegeven hoeven te worden. Door het ontbreken van naalden zouden prikverwondingen en infecties door besmette materialen kunnen worden uitgebannen. De methode lijkt geschikt voor het toedienen van grote aantallen vaccinaties in korte tijd, zoals bij een influenzapandemie nodig is. De grote thermostabiliteit maakt dat het systeem mogelijk minder afhankelijk is van koeling. Dat voordeel is vooral groot in landen van de Derde Wereld. Maar ook in Westerse landen zijn de potentiële voordelen belangrijk. De belangrijkste nadelen van de huidige toediening door middel van naalden zijn afwezig bij transcutane toediening door middel van bionaaldjes. Het systeem lijkt de potentie in zich te hebben om de toekomstige praktijk van vaccinatie aanzienlijk te veranderen.

Tabel 9 geeft een overzicht van nieuwe toedieningsvormen.

7.1.5 Nieuwe toepassingen

Vaccins zullen in de toekomst niet beperkt blijven tot infectieziekten. In principe is het mogelijk om een vaccin te ontwikkelen tegen elke aandoening waarbij immunologische mechanismen een belangrijke rol spelen. Een vaccin ligt in het verschiet zodra er toereikende kennis is van de immunologische processen en hoe die te beïnvloeden. Op dit moment wordt onderzoek gedaan naar therapeutische vaccins bij kwaadaardige tumoren, auto-immuunziekten en diverse chronische ziekten, waaronder dementie. Op langere termijn zijn ook preventieve vaccins bij dergelijke aandoeningen denkbaar.

7.2 Verwachtingen over nieuwe vaccins

Rapporten van Institute of Medicine en RIVM

De vaccinologie maakt op dit moment een nieuwe periode van bloei door. Sinds 1985 zijn nieuwe vaccins voor (potentieel) publieke toepassing beschikbaar gekomen tegen *Haemophilus influenzae* type b, hepatitis A, hepatitis B (recombinant), waterpokken, gordelroos, kinkhoest (acellulair), meningokokken C, influenza (levend verzwakt), tyfus, rotavirus, pneumokokken (geconjugeerd), Lyme-ziekte en humaan papillomavirus (tabel 7). Recente overzichten van de huidige stand van wetenschap op het gebied van concrete vaccins zijn beschikbaar in The Jordan Report (2002) en het naslagwerk van Plotkin en Orenstein.^{120,121}

Doorbraken zijn er dus genoeg. Het blijft echter moeilijk om de ontwikkeling van vaccins te voorspellen. Zo bleek een rapport van het Institute of Medicine (IoM) uit 1985 achteraf te optimistisch.¹²² Sindsdien is nog een rapport verschenen. Het IoM voerde tussen 1995 en 2000 namelijk een scenario-analyse uit. In 26 gevallen werd het theoretisch mogelijk geacht om binnen twintig jaar een vaccin te ontwikkelen. Experts werd gevraagd voor deze vaccins de termijn te schatten waarop een vaccin beschikbaar zou kunnen zijn en de daarvoor benodigde investeringen. In een kostenutiliteitsanalyse werd voor de Verenigde Staten de ziektelast geschat die door vaccinatie voorkomen zou kunnen worden, evenals de verhouding tussen kosten en opbrengsten. Op grond van de modelschattingen werden de vaccins ingedeeld naar verwacht nut: kostenbesparend, minder dan \$10 000 per QALY, \$10 000-100 000 per QALY, en duurder dan \$100 000 per QALY.

De bevindingen zijn samengevat in tabel 10. Kostenbesparingen zouden volgens deze modelanalyse in de VS bereikt kunnen met vaccinatie tegen pneumokokken (inmiddels ingevoerd), influenza en infecties met cytomegalovirus en groep B hemolytische streptokokken. Het IoM verwachtte ook veel baat van therapeutische vaccins tegen insuline-afhankelijke diabetes mellitus, multipole sclerose en reumatoïde artritis, maar die vaccins zijn voorlopig nog niet beschikbaar.

Tabel 10 Kosten-utiliteitsverhouding voor 27 vaccinaties, geschat in 2000 voor de Verenigde Staten op basis van scenario-analyse door het Institute of Medicine.¹²³

Kosten-utiliteitsverhouding (\$ per QALY)	Vaccin tegen	Tijd nodig voor ontwikkeling van vaccin (jaren)	Indicatie
Kostenbesparend	Cytomegalovirus	7	12-jarigen
	Influenza	7	DNA-vaccin; hele bevolking elke 5 j.
	Insuline-afhankelijke diabetes mellitus	15	Therapeutisch
	Multipele sclerose	15	Therapeutisch
	Reumatoïde artritis	15	Therapeutisch
	Groep B hemolytische streptokokken	7	Vrouwen tijdens eerste zwangerschap; personen >65j. (hoge dekkingsgraad)
	Pneumokokken	3	Zuigelingen en personen >65j.
< 10 000	Chlamydia	15	12-jarigen
	Helicobacter pylori	7	Zuigelingen
	Hepatitis C	15	Zuigelingen
	Herpes genitalis	7	12-jarigen
	Humaan papillomavirus	7	12-jarigen
	Melanoom	7	Therapeutisch; 12-jarigen
	Tuberculose	15	Risicogroepen
	Gonorroë	15	12-jarigen
10 000-100 000	Respiratoir syncytieel virus	7	Zuigelingen; 12-jarige meisjes
	Para-influenzavirus	7	Zuigelingen; vrouwen tijdens eerste zwangerschap
	Rotavirus	3	Zuigelingen
	Groep A hemolytische streptokokken	15	
> 100 000	Groep B hemolytische streptokokken	7	Risicogroepen; 12-jarige meisjes of vrouwen tijdens eerste zwangerschap (lage dekkingsgraad)
	Lyme-ziekte	3	Inwoners risicogebieden
	Coccidioides immitis	15	Inwoners risicogebieden
	Escherichia coli	7	Zuigelingen en reizigers
	Epstein-Barr-virus	15	12-jarigen
	Histoplasma capsulatum	15	Inwoners risicogebieden
	Meningokokken B	7	Zuigelingen

In een deels vergelijkbare analyse, verricht in 2000 door het RIVM, werd ervan uitgegaan dat tot 2010 nieuwe vaccins beschikbaar zouden komen tegen meningokokken B, respiratoir syncytieel virus, herpes genitalis en humaan papillomavirus. Voor deze vaccins en een aantal toen al beschikbare vaccins die niet in het RVP waren opgenomen werd de ziektelast geschat die door vaccinatie zou kunnen worden voorkomen, evenals de kosteneffectiviteitsverhouding en de inpasbaarheid in het vaccinatieschema.

Vaccins tegen cytomegalovirus, *Helicobacter pylori*, hepatitis C, *Chlamydia trachomatis* en *Neisseria gonorrhoeae*, hoewel volgens deze analyse relevant voor de volksgezondheid, werden niet voor 2010 verwacht. De ziektelast is hier geschat als *disability adjusted life years* (DALY), berekend als de som van het aantal verloren levensjaren en het aantal ziektejaarequivalenten. Vaccins die minder dan 300 DALY's per jaar kunnen voorkomen of meer dan 100.000 euro per QALY of gewonnen levensjaar kosten, zijn als minder geschikt beoordeeld. De overige vaccins zijn als mogelijk geschikt voor het RVP aangemerkt.

Volgens deze analyse zouden vooral vaccinatie van 12-jarigen tegen HPV en 65-plussers tegen influenza zeer geschikt zijn voor toepassing in het RVP. Vaccinaties tegen pneumokokken (zuigelingen en peuters, en 65-plussers), tegen meningokokken B/C, waterpokken, hepatitis B (12-jarigen) en RSV zouden mogelijk geschikt zijn voor opname in het programma (tabel 11).¹

Het RIVM deed in zijn rapport uit 2000 geen aanbeveling voor vaccinatie tegen rotavirusinfecties. Vaccinatie tegen rotavirusinfecties werd beoordeeld op basis van het rotavaccin dat toen beschikbaar was. Het feit dat vaccinatie tegen rotavirusinfecties op drie plaatsen in de tabel voorkomt, weerspiegelt de onzekerheid op dat moment over voor de modellering essentiële gegevens. Het toenmalige vaccin is in 2000 in verband met het optreden van invaginatie (opstropen van de darm met het risico van afsterven) na gebruik van het vaccin uit de handel genomen. Later bleek dat de invaginatie niet specifiek was voor het vaccin, maar samenhang met de relatief hoge leeftijd van de kinderen die het toegediend kregen. Inmiddels zijn twee nieuwe vaccins beschikbaar.

In 2005 en 2006 heeft het RIVM *updates* gemaakt bij het rapport uit 2000.^{7,8} In deze *updates* ligt het accent meer dan in 2000 op overwegingen die samenhangen met de eigenschappen van de micro-organismen en de vaccins, op epidemiologische overwegingen, waaronder de ziektelast, op programmatische overwegingen en op internationale aspecten, en minder op overwegingen van geschatte kosteneffectiviteit.

Tabel 11 Kandidaatvaccinaties voor het RVP in 2010 naar kostenutiliteitsverhouding en voorkombare ziektelast, geschat in 2000 voor Nederland op basis van scenario-analyse door het RIVM.

Kostenutiliteits-verhouding	Voorkombare ziektelast (DALY)			
	100-300	300-1000	1000-3000	3000-10000
<10 000 euro per gewonnen QALY/levensjaar	Herpes genitalis 12 (Rotavirus 5-)	Varicella zoster 5- (Rotavirus 5-)	RSV 5- Pneumokokken 65	HPV 12 Influenza 65+
10 000-100 000 euro per gewonnen QALY/levensjaar	(Rotavirus 5-)	Pneumokokken 5- Hepatitis B 12 (Rotavirus 5-)	Meningokokken 5-	-
>100 000 euro per gewonnen QALY/levensjaar	-	-	-	-

De toevoeging van een getal achter een vaccinatie duidt op de beoogde leeftijd voor vaccinatie; bijvoorbeeld herpes genitalis 12 betekent vaccinatie tegen herpes genitalis op de leeftijd van 12 jaar; rotavirus 5- betekent vaccinatie tegen diarree door rotavirus-infectie vóór de leeftijd van 5 jaar.

Kanttekeningen

De uniforme modelmatige benadering die het Institute of Medicine en het RIVM volgden in hun analyses is aantrekkelijk omdat het vergelijking mogelijk maakt. De vele aannames die in die onderzoeken nodig waren brengen echter weer de nodige onzekerheid met zich mee.

Bij gebrek aan Nederlandse gegevens werd bijvoorbeeld soms aangenomen dat Amerikaanse gegevens ook in Nederland van toepassing waren. Een andere beperking is het gebruik van een statisch model. Een dergelijk model houdt namelijk geen rekening met de specifieke dynamische eigenschappen van infectieziekten. Het RIVM werkt overigens wel aan de ontwikkeling van dynamische modellen van infectieziekten, maar het gebruik van dergelijke modellen heeft ook weer zijn beperkingen.

De commissie meent dan ook dat een uniforme getalsmatige vergelijking van de doelmatigheid van vaccinaties vaak niet mogelijk is, vanwege onzekerheden in de modellering en kosteneffectiviteitsanalyse.

7.3 Conclusie

DNA-technieken staan tegenwoordig centraal bij vaccinontwikkeling en -productie. De vaccins die tot nog toe succesvol waren beperken zich voor een groot deel tot kinderziekten waartegen ook van nature een blijvende en effectieve afweer kan worden opgebouwd.

De ontwikkeling van nieuwe of verbeterde vaccins tegen ‘moeilijke’ ziekten als infecties met meningokokken B, malaria, HIV-infectie, influenza, kinkhoest

en tuberculose vormen nu de grote uitdaging. Daarbij telt niet alleen de antigene samenstelling van het vaccin, maar ook de sturende werking op het immuunsysteem. Ook met behulp van nieuwe toedieningsvormen, bijvoorbeeld oraal of nasaal, wordt geprobeerd de respons van het immuunsysteem beter te sturen. Orale of nasale vaccins en ook bionaaldjes zijn van belang om een immuunrespons daar op te wekken waar deze nodig is: in de slijmvliezen of in de huid. Toediening in de spier, zoals nu vaak gebruikelijk, is immunologisch niet ideaal.

De geschiedenis laat zien dat het mogelijk is om met geloof in de mogelijkheden en grote investeringen veel schijnbaar onoverkomelijke barrières bij vaccinontwikkeling te slechten. Het blijkt echter ook dat de ontwikkeling van vaccins zich moeilijk laat voorspellen: slechts een klein deel van de projecten haalt de eindstreep, en vaak later dan aanvankelijk gepland.

Invulling van het programma

8.1 Overzicht van bestaande en mogelijke nieuwe vaccinaties

De nieuwe ontwikkelingen die in het vorig hoofdstuk zijn beschreven en de prognoses van het Institute of Medicine en het RIVM geven een beeld van welke vaccinaties in de komende vijftien jaar wellicht in aanmerking kunnen komen voor opname in een publiek programma. Hieronder zal de commissie de door beide instituten besproken opties beoordelen op hun geschiktheid om op te nemen in het RVP. Aanvullend zijn de vaccinaties tegen Lyme-ziekte en HIV-infectie in de beoordeling opgenomen.

Daarbij wordt elke optie getoetst aan de hand van de zeven criteria, voor zover er tenminste al gegevens zijn om dat te doen. Maar ook de bestaande vaccinaties worden getoetst op hun geschiktheid om gehandhaafd te blijven in het programma. Een overzicht van die vaccinaties is te vinden in tabel 12. De kandidaatvaccinaties staan in tabel 13.

Hieronder wordt steeds kort weergegeven wat de bevindingen van de commissie zijn. In bijlage C staan uitgebreide tabellen waarin de beoordelingen per vaccinatie aan de hand van de zeven criteria na te lezen zijn.

Tabel 12 Vaccinaties in huidige publieke programma's, waaronder het RVP, die getoetst worden aan de zeven criteria.

Vaccin tegen	Bij	Vaccinatieschema
Difterie	Alle kinderen	2,3,4,11 mnd, booster 4, 9 j.
Kinkhoest	Alle kinderen	2,3,4,11 mnd, booster 4 j.
Tetanus	Alle kinderen	2,3,4,11 mnd, booster 4, 9 j.
Polio	Alle kinderen	2,3,4,11 mnd, booster 4, 9 j.
Invasieve infecties met <i>Haemophilus infl.</i> type b	Alle kinderen	2,3,4,11 mnd
Bof	Alle kinderen	14 mnd, 9 j.
Mazelen	Alle kinderen	14 mnd, 9 j.
Rodehond (rubella)	Alle kinderen	14 mnd, 9 j.
Invasieve ziekte door meningokokken C	Alle kinderen	14 mnd
Hepatitis B	Kinderen van draagsters	0,2,3,4,11 mnd
Hepatitis B	Kinderen van ouder(s) uit risicolanden	2,3,4 en 11 mnd
Hepatitis B	Personen met verhoogd risico op infectie (homoseksuele mannen, injecterende druggebruikers, hetero's met wisselende contacten)	Drie doses met 1 resp. 5 maanden tussentijd
Tuberculose	Kinderen van ouder(s) uit risicolanden	6 mnd, intracutaan
Influenza (griep)	Personen > 65 jaar	Eén dosis, jaarlijks
Invasieve ziekte door pneumokokken	Alle kinderen	2, 3, 4 en 11 mnd

8.2 Beoordeling van de huidige vaccinaties

8.2.1 Difterie

Vaccinatie tegen difterie voldoet aan de criteria 1 tot en met 5 en 7. Een analyse van de kosteneffectiviteitsverhouding (criterium 6) heeft bij introductie van de vaccinatie in Nederland indertijd niet plaatsgevonden. Aangezien de vaccinatie in hoge mate effectief is en de kosten van vaccinatie betrekkelijk gering zijn, is het echter aannemelijk dat de kosteneffectiviteitsverhouding gunstig is. De commissie adviseert dan ook de vaccinatie te handhaven. Tevens adviseert zij om de bescherming door antistoffen in de bevolking actief te volgen. Periodieke revaccinatie van volwassenen is onder de huidige omstandigheden echter niet nodig.

Tabel 13 Nieuwe vaccinaties die aan de hand van de zeven criteria beoordeeld worden voor opname in publieke programma's, waaronder het RVP.

Vaccin tegen	Bij	Vaccinatieschema
Waterpokken	Alle kinderen	Separaat vaccin of BMRV-vaccin, twee doses (14 mnd. en ongeveer 2 j.)
Gordelroos	Personen > 50 jaar	Eén dosis subcutaan
Hepatitis B	Alle kinderen	(Twee à) drie doses met (1 en) 5 maanden tussentijd, 11 à 12 j.
Invasieve ziekte door meningokokken B	Alle kinderen	Drie/vier doses: 2, (3,) 4 en 11 mnd
Influenza (griep)	Alle kinderen	Eerste jaar twee doses met 1 mnd. tussentijd, tweede jaar 1 dosis, voorafgaand aan griepseizoen, 6 mnd.-2 j.
Influenza (griep)	Personen > 50 jaar	Eén dosis elk jaar voorafgaand aan griepseizoen
Kanker door infectie met humaan papillomavirus	Alle kinderen, of alleen meisjes	Drie doses met 1 en 5 mnd tussentijd op 11 à 12 j.
Luchtweginfecties door respiratoir syncytieel virus	Alle kinderen	Nog niet bekend
Diarree door rotavirus	Alle kinderen	Oraal, twee doses (GSK) of drie doses (SPMSD) met tussenperiode van min. 3 weken in eerste levensmaanden
Tuberculose	Alle kinderen	Eén dosis, intracutaan op 6 mnd
Infecties met herpes simplex virus-type 2 (HSV-2)	Alle kinderen	Nog niet bekend
Hepatitis A	Alle kinderen	Twee doses met 6-12 mnd tussentijd op kinderleeftijd
Infecties met cytomegalovirus	Alle kinderen, of alleen meisjes	Drie doses, 11- à 12-jarige leeftijd
Invasieve infecties door pneumokokken	Personen > 65 jaar	Nog niet bekend
Pokken	Alle kinderen	Eén dosis, intracutaan
HIV-infectie en aids	Alle kinderen	Nog niet bekend
Maag-darmzweren en maagkanker door <i>Helicobacter pylori</i>	Alle kinderen	Nog niet bekend
<i>Pelvic inflammatory diseases</i> door <i>Chlamydia trachomatis</i>	Alle kinderen	Nog niet bekend
Gonorrroe	Alle kinderen	Nog niet bekend
Hepatitis C	Alle kinderen	Nog niet bekend
Infecties met Groep A hemolytische streptokokken	Alle kinderen	Nog niet bekend
Infecties met Groep B hemolytische streptokokken	Alle vrouwen met kinderwens	Nog niet bekend
Lyme-ziekte	Alle kinderen	Drie doses met 1 en 11 mnd. tussentijd

8.2.2 *Kinkhoest*

Vaccinatie tegen kinkhoest voldoet aan de criteria 1 tot en met 5 en 7. Een analyse van de kosteneffectiviteitsverhouding (criterium 6) heeft bij introductie van de vaccinatie in Nederland indertijd niet plaatsgevonden. Aangezien vaccinatie in hoge mate effectief is en de kosten van vaccinatie betrekkelijk gering zijn, is echter aannemelijk dat de kosteneffectiviteitsverhouding gunstig is. De commissie adviseert daarom de vaccinatie te handhaven.

Het is nog onduidelijk welke maatregelen nodig zijn om de zeer jonge zuigelingen voor wie de ziekte het gevaarlijkst is te beschermen. Naar aanleiding van een eerder advies van de commissie is onderzoek gestart naar de infectiebronnen van deze zeer jonge zuigelingen. De resultaten van dit onderzoek worden eind 2007 verwacht. Om de circulatie van de bacterie in de bevolking te verminderen dient revaccinatie van oudere kinderen en volwassenen overwogen te worden. Ook opname in een eventueel toekomstig preconceptie-advies aan vrouwen met een kinderwens verdient overweging.

8.2.3 *Tetanus*

Vaccinatie tegen tetanus voldoet aan de criteria 1 tot en met 5 en 7. Een analyse van de kosteneffectiviteitsverhouding (criterium 6) heeft bij introductie van de vaccinatie in Nederland indertijd niet plaatsgevonden. Ook hier geldt echter dat de vaccinatie in hoge mate effectief is en de kosten van vaccinatie betrekkelijk gering zijn. Het is dus aannemelijk dat de kosteneffectiviteitsverhouding gunstig is. De commissie adviseert dan ook de vaccinatie te handhaven. Tevens adviseert zij om de bescherming door antistoffen in de bevolking actief te volgen. Periodieke revaccinatie volwassenen is onder de huidige omstandigheden niet nodig.

8.2.4 *Polio*

Vaccinatie tegen polio voldoet aan de criteria 1 tot en met 5 en 7. Een analyse van de kosteneffectiviteitsverhouding (criterium 6) heeft bij introductie van de vaccinatie in Nederland indertijd niet plaatsgevonden. Ook hier zal de kosteneffectiviteitsverhouding gunstig zijn, gezien de effectiviteit van het vaccin en de relatief geringe kosten. De commissie adviseert dan ook de vaccinatie te handhaven. In verband met de internationaal overeengekomen doelstelling om polio uit te roeien heeft Nederland een speciale verantwoordelijkheid om de onbeschermden risicogroep van bevindelijk gereformeerden te overtuigen van het nut

van vaccinatie. De commissie adviseert activiteiten in dat kader onverminderd voort te zetten en waar mogelijk te intensiveren. Periodieke revaccinatie van volwassenen is onder de huidige omstandigheden niet nodig.

8.2.5 *Invasieve infecties met Haemophilus influenzae type b*

Vaccinatie tegen invasieve infecties met Haemophilus influenzae type b voldoet aan de zeven criteria. De commissie adviseert de vaccinatie te handhaven. Naar het oordeel van de commissie is Hib-vaccinatie effectief. Wel vindt zij nader onderzoek nodig naar de bescherming op langere termijn en naar interacties met andere vaccinaties. In de voorlichting dient voldoende aandacht besteed te worden aan andere oorzaken van hersenvliesontsteking waartegen vaccinatie nog niet mogelijk is.

8.2.6 *Bof*

Vaccinatie tegen bof voldoet aan de criteria 1 tot en met 5 en 7. Een analyse van de kosteneffectiviteitsverhouding (criterium 6) heeft bij introductie van de vaccinatie in Nederland indertijd niet plaatsgevonden. Aangezien vaccinatie in hoge mate effectief is en de kosten van vaccinatie betrekkelijk gering zijn, is aannemelijk dat de kosteneffectiviteitsverhouding gunstig is. De commissie adviseert de vaccinatie te handhaven.

In 2004 en 2005 hebben zich bij gevaccineerde middelbare scholieren doorbraakinfecties met een speciale variant van het virus voorgedaan. De commissie raadt aan om onderzoek te doen naar genetische variatie om helderheid te verkrijgen in het verband tussen stamvariatie en vaccineffectiviteit. Nader onderzoek is gewenst naar de invloed van een veranderde timing van de eerste en de tweede dosis op de effectiviteit van de vaccinatie.

8.2.7 *Mazelen*

Vaccinatie tegen mazelen voldoet aan de criteria 1 tot en met 5 en 7. Een analyse van de kosteneffectiviteitsverhouding (criterium 6) heeft bij introductie van de vaccinatie in Nederland indertijd niet plaatsgevonden. Aangezien vaccinatie in hoge mate effectief is en de kosten van vaccinatie betrekkelijk gering zijn, is aannemelijk dat de kosten-effectiviteitsverhouding gunstig is. De commissie adviseert de vaccinatie te handhaven.

Tevens adviseert zij om een grotere inspanning te doen om de onbeschermdere risicogroep van bevindelijk gereformeerden te overtuigen van het nut van vacci-

natie. Door lage antistofniveaus bij aanstaande moeders en het late tijdstip van de eerste vaccinatie (14 maanden) lopen zuigelingen in het geval van een uitbraak in gemeenschappen met een relatieve lage vaccinatiegraad risico op infectie. Nader onderzoek is gewenst naar de bijdrage van een vroegere toediening van met name de eerste vaccindosis aan de effectiviteit van de vaccinatie. De effectiviteit van een vaccinatieschema met andere timing zou vergeleken dienen te worden met het alternatief om mazelenvaccinatie op te nemen in een preconceptie-advies aan vrouwen met een kinderwens.

8.2.8 *Rodehond (rubella)*

Vaccinatie tegen rodehond voldoet aan de criteria 1 tot en met 5 en 7. Een analyse van de kosteneffectiviteitsverhouding (criterium 6) heeft bij introductie van de vaccinatie in Nederland indertijd niet plaatsgevonden. Aangezien vaccinatie in hoge mate effectief is en de kosten van vaccinatie betrekkelijk gering zijn, is aannemelijk dat de kosteneffectiviteitsverhouding gunstig is. De commissie adviseert de vaccinatie te handhaven.

Tevens adviseert zij om een grotere inspanning te doen om de onbeschermdere risicogroep van bevindelijk gereformeerden te overtuigen van het nut van vaccinatie. Nader onderzoek is gewenst naar de bijdrage van een veranderde timing van de eerste en de tweede dosis aan de effectiviteit van de vaccinatie. Ook opname in een eventueel toekomstig preconceptie-advies aan vrouwen met een kinderwens verdient overweging.

8.2.9 *Invasieve ziekte door meningokokken C*

Vaccinatie tegen invasieve ziekte door meningokokken C voldoet aan de zeven criteria. De commissie adviseert de vaccinatie te handhaven. In de voorlichting dient voldoende aandacht besteed te worden aan andere oorzaken van hersenvliesontsteking waartegen vaccinatie nog niet mogelijk is.

8.2.10 *Hepatitis B bij kinderen van draagsters*

Vaccinatie van kinderen van draagsters tegen hepatitis B is in feite een postexpositie-behandeling. Om pragmatische redenen is deze echter ondergebracht in het preventieve RVP. Zonder curatieve vaccinatie hebben deze kinderen een kans van vijftien tot 90 procent op hepatitis B, een ernstige infectieziekte die in deze groep in verreweg de meeste gevallen een chronisch beloop heeft. De vaccinatie voldoet aan de criteria 1 tot en met 5 en 7. Een analyse van de kosten-effec-

tiviteitsverhouding heeft bij introductie van de vaccinatie in Nederland indertijd niet plaatsgevonden. Dat was wel het geval bij de vaccinatie van kinderen uit risicolanden. Naar analogie van de situatie daar oordeelde de Gezondheidsraad dat het aannemelijk is dat de kosten-effectiviteitsverhouding gunstig is. De commissie adviseert dan ook de vaccinatie te handhaven. In verband met onvoldoende bereik adviseerde de Gezondheidsraad in 2003 om een commissie in te stellen die het programma strikt begeleidt.⁵

8.2.11 *Hepatitis B bij kinderen van ouders uit risicolanden*

Vaccinatie tegen hepatitis B bij kinderen van ouders uit risicolanden voldoet aan de zeven criteria. De commissie adviseert de vaccinatie te handhaven. De Gezondheidsraad beval in 2001 aan om het bereik van de vaccinatie en de lijst van risicolanden op gezette tijden te evalueren.⁴

8.2.12 *Hepatitis B bij personen uit risicogroepen*

Vaccinatie tegen hepatitis B bij personen uit risicogroepen voldoet aan de criteria 1 tot en met 5 en 7. Het RIVM analyseert op dit moment de effectiviteit en de doelmatigheid (criterium 6) van de verschillende vaccinatieprogramma's tegen hepatitis B, waaronder vaccinatie van personen uit risicogroepen. Nadat deze rapportage voltooid is zal de commissie adviseren over vaccinatie tegen hepatitis B bij personen uit risicogroepen en bij alle kinderen.

8.2.13 *Tuberculose bij kinderen van ouders uit risicolanden*

Vaccinatie tegen tuberculose bij kinderen van ouders uit risicolanden voldoet aan de criteria 1 tot en met 5 en 7. Voor beoordeling van onder andere de doelmatigheid van deze vaccinatie (criterium 6) is een aparte commissie van de Gezondheidsraad ingesteld. De commissie verwijst naar het separate advies, dat binnenkort zal verschijnen.

8.2.14 *Influenza bij personen ouder dan 65 jaar*

Vaccinatie tegen griep bij personen ouder dan 65 jaar voldoet aan de zeven criteria. Voor bepaling van de doelgroepen van influenzavaccinatie is een aparte commissie van de Gezondheidsraad ingesteld. De commissie adviseert de vaccinatie te handhaven. Voor een gedetailleerde bespreking wordt naar het advies van die commissie verwezen.¹²⁴

8.2.15 *Invasieve ziekte door pneumokokken bij kinderen*

Vaccinatie tegen invasieve ziekte door pneumokokken bij kinderen voldoet aan de zeven criteria. De commissie adviseert de vaccinatie te handhaven. Zij adviseert overgang op vaccins met grotere dekkingsgraad (effectiviteit) te overwegen, wanneer deze beschikbaar komen. In de voorlichting dient voldoende aandacht besteed te worden aan andere oorzaken van hersenvliesontsteking waartegen vaccinatie nog niet mogelijk is.

8.3 **Beoordeling van nieuwe vaccinaties**

Vanuit haar taak heeft de commissie uitsluitend vaccinaties beoordeeld voor toepassing in publieke programma's, zoals het RVP. Zij doet dus geen uitspraken over vaccinatie bij reizigers, bij uitbraken, in specifieke patiëntengroepen of bij beoefenaren van bepaalde beroepen. In een aantal gevallen kan de commissie, vanwege ontbrekende gegevens, nog niet adviseren over gebruik in publieke programma's. In dergelijke gevallen is aangegeven welke gegevens nog nodig zijn. Als de commissie oordeelt dat toepassing in een publiek programma niet gewenst is, of wanneer zij dat vanwege ontbrekende gegevens nog niet kan beoordelen, wil dat uiteraard niet zeggen dat toepassing van het betreffende vaccin in individuele gevallen niet aangewezen kan zijn.

8.3.1 *Waterpokken*

Weliswaar treft waterpokken vrijwel gehele jaarklassen van kinderen, maar de ziekte is doorgaans niet ernstig. In Nederland worden jaarlijks 0-4 sterfgevallen door waterpokken gerapporteerd. De frequentie van ziekenhuisopnamen is met 1,3/100 000 (alleen hoofddiagnose) of 2,3/100 000 (inclusief nevendiagnose) lager dan in andere westerse landen.¹²⁵ In een recent onderzoek naar ziekenhuisopnamen en complicaties bij waterpokken in Duitsland, met de nadruk op Noordrijn-Westfalen, werden aanzienlijk hogere frequenties gevonden dan in Nederland. In het Duitse onderzoek werden bovendien aanwijzingen gevonden voor een aanzienlijke onderrapportage.¹²⁶

De verschillen kunnen deels verklaard worden door een andere organisatie van de zorg in Duitsland, waar de zorg voor zieke kinderen vooral geleverd wordt door kinderartsen, terwijl deze in Nederland voor het overgrote deel bij huisartsen berust. Een andere, eveneens gedeeltelijke verklaring zou kunnen zijn dat de gemiddelde leeftijd bij infectie in Nederland lager is dan in Duitsland.¹²⁵

De commissie meent echter dat het niet waarschijnlijk is dat er grote verschillen bestaan in de ziektelast aan weerszijden van de Nederlands-Duitse grens. Zij beveelt dan ook aan de gevonden verschillen nader te exploreren. De complicaties van en de sterfte ten gevolge van waterpokken worden in Nederland mogelijk onderschat doordat waterpokken bij complicaties niet altijd als onderliggende aandoening geregistreerd wordt in ziekenhuisregistraties. Op verzoek van de commissie worden op dit moment actief gegevens over de complicaties van waterpokken verzameld binnen het Nederlands Signaleringscentrum voor Kindergeneeskunde (NSCK).

Op dit moment staat niet vast dat de ernst en de omvang van de ziektelast aanzienlijk zijn (criterium 1). Daarom heeft de commissie ook vragen bij de beoordeling van de aanvaardbaarheid van de vaccinatie (criterium 4). Bij haar oordeel weegt de commissie verder mee dat het nog niet duidelijk is hoe vaccinatie ingrijpt in het dynamische evenwicht tussen waterpokken en gordelroos (criterium 3).¹²⁷⁻¹²⁹ Het is mogelijk dat door vaccinatie tegen waterpokken de incidentie van gordelroos zal toenemen. De commissie vindt dat met vaccinatie tegen waterpokken in Nederland op dit moment geen urgent volksgezondheidsbelang is gediend (criterium 7). Zij beveelt aan de vaccinatie opnieuw te beoordelen zodra de aanvullende gegevens over de frequentie van complicaties die in 2006-2007 verzameld worden beschikbaar zijn.

8.3.2 *Gordelroos*

Gordelroos is een ernstige aandoening (criterium 1). Vaccinatie ertegen vormt een potentieel belangrijke interventie, maar kan nog niet op alle overige criteria beoordeeld worden. Het vaccin is bovendien nog niet in Nederland verkrijgbaar en vaccinatie tegen gordelroos is niet eenvoudig inpasbaar in het huidige RVP. Mogelijk vormt de bestaande griepvaccinatie van ouderen via huisartsen een model voor een eventuele vaccinatie van ouderen tegen gordelroos. De commissie adviseert de vaccinatie binnen twee jaar te herbeoordelen.

8.3.3 *Hepatitis B bij alle kinderen*

Hepatitis B is een ernstige ziekte die in Noordwest-Europa echter betrekkelijk weinig voorkomt (criterium 1). Tot nog toe is in Nederland gekozen voor een beleid gericht op doelgroepen en niet op de algemene bevolking. Dat beleid is zeer arbeidsintensief en het bereik van de vaccinatie blijft onvolledig. De WHO beveelt vaccinatie aan van alle kinderen, ook voor landen in Noordwest-Europa. Voor Nederland moet de betrekkelijk geringe gezondheidswinst die met alge-

mene vaccinatie behaald kan worden (criterium 2) daarbij afgewogen te worden tegen eventuele nadelige gezondheidseffecten (criterium 3) en de lasten en de kosten van vaccinatie (criteria 4, 5 en 6).

De commissie adviseert om de uitkomsten af te wachten van de kosteneffectiviteitsanalyse van het risicogroepenbeleid die op dit moment wordt uitgevoerd door het RIVM. Mede op basis daarvan zal de Gezondheidsraad adviseren over de wenselijkheid van algemene vaccinatie tegen hepatitis B.

8.3.4 *Invasieve ziekte door meningokokken B*

Invasieve ziekte door meningokokken B vormt een ernstige infectieziekte met een soms snel fataal verloop. Clusters van infecties hebben vaak grote maatschappelijke repercussies (criterium 1). Een vaccin is in ontwikkeling, maar nog niet beschikbaar. Daarom is beoordeling op de overige criteria nog niet mogelijk. Gezien de potentieel te behalen gezondheidswinst beoordeelt de commissie de ontwikkeling van een vaccin tegen invasieve ziekte door meningokokken B wel als belangrijk. Een toekomstig vaccin kan het beste ontwikkeld worden in de vorm van een combinatievaccin (met pneumokokken en/of meningokokken C). De commissie adviseert de vaccinontwikkeling te stimuleren. De vaccinatie dient te worden herbeoordeeld wanneer zich relevante ontwikkelingen voordoen, maar in ieder geval over twee à drie jaar.

8.3.5 *Influenza bij alle kinderen*

De frequentie van ernstige ziekte en complicaties door influenza bij zuigelingen en jonge kinderen is aanzienlijk (criterium 1). Er is echter geen overtuigend bewijs voor de werkzaamheid of effectiviteit van vaccinatie in deze doelgroep (criterium 2). Daarom adviseert de commissie om vaccinatie van kinderen tegen influenza niet op te nemen in het programma. Wel verdient het aanbeveling om de effectiviteit van vaccinatie in deze groep nader te onderzoeken. Voor vaccinatie tegen influenza is een aparte commissie van de Gezondheidsraad ingesteld. Voor een gedetailleerde bespreking en aanbevelingen wordt naar het advies van die commissie verwezen.¹²⁴

8.3.6 *Influenza bij personen ouder dan 50 jaar*

De frequentie van ernstige ziekte, sterfte en complicaties is duidelijk verhoogd bij personen van 60 jaar en ouder (criterium 1), en voor die groep zal de vaccinatie een belangrijke gezondheidswinst opleveren (criterium 2). Daarom adviseert

de commissie de leeftijdsgrens voor influenzavaccinatie te verlagen van 65 naar 60 jaar. Voor vaccinatie tegen influenza is een aparte commissie van de Gezondheidsraad ingesteld. Voor een gedetailleerde bespreking en aanbevelingen wordt naar het advies van die commissie verwezen.¹²⁴

8.3.7 Kanker door infectie met humaan papillomavirus

Bij vrouwen is baarmoederhalskanker de tweede meest voorkomende kwaadaardige aandoening, die jaarlijks 200 à 250 sterfgevallen eist (criterium 1). Het verband tussen baarmoederhalskanker en HPV-infectie is zeer sterk. Sinds kort is een vaccin beschikbaar dat gericht is tegen de twee HPV-typen die een oorzaaklijke rol spelen bij ongeveer 75 procent van de in Nederland gediagnosticeerde gevallen van baarmoederhalskanker.¹³⁰ Een ander vaccin zal mogelijk in de loop van 2007 beschikbaar komen. Vaccinatie is mogelijk ook werkzaam tegen kanker van vagina, schaamlippen, anus en penis. Eén van beide vaccins is ook werkzaam tegen genitale wratten.

Vaccinatie vormt in dit kader een potentieel zeer belangrijke interventie. Belangrijke vragen over de effectiviteit van de vaccinatie zijn echter nog onbeantwoord (criteria 2 en 3). Voor toelating tot de markt worden de vaccins beoordeeld op veiligheid en op hun werkzaamheid op intermediaire maten (HPV-infectie en voorstadia van kanker). Het bewijs van feitelijke effectiviteit tegen kanker zal echter in de praktijk geleverd moeten worden (*postmarketing surveillance*). Zolang de werkzaamheid tegen kanker niet vaststaat kan over de aanvaardbaarheid (4 en 5) en doelmatigheid van de vaccinatie (6) ook nog geen oordeel gegeven worden.

Ook is nog niet duidelijk hoe de vaccins het beste ingezet kunnen worden. Moeten behalve meisjes ook jongens gevaccineerd worden? Wat is de beste leeftijd voor vaccinatie? Belangrijk is verder wat de invloed van vaccinatie zal zijn op de effectiviteit en de doelmatigheid van het huidige screeningsprogramma op baarmoederhalskanker (microscopisch onderzoek van het bekende 'uitstrijkje'). Vervolg van het onderzoek naar effectiviteit en veiligheid en modelonderzoek naar vaccinatiestrategieën en (kosten)effectiviteit kunnen de onzekerheden deels wegnemen of expliciteren.

Gezien de potentieel te behalen gezondheidswinst beoordeelt de commissie het beschikbaar komen van vaccins tegen kanker door HPV-infectie echter wel als een zeer belangrijke ontwikkeling. Zij adviseert om onderzoek te stimuleren naar de regionale verspreiding van HPV-typen, naar de modellering van vaccinatiestrategieën en naar de acceptatie van de vaccinatie in de bevolking. Tevens adviseert zij een onafhankelijke kosteneffectiviteitsanalyse te doen uitvoeren. Zij

geeft in overweging voor dit onderwerp een separate adviescommissie in te stellen.

8.3.8 *Luchtweginfecties door respiratoir syncytieel virus*

Infectie met respiratoir syncytieel virus (RSV) wordt bij jonge kinderen en ouderen relatief vaak gevolgd door een infectie van de lagere luchtwegen, zoals longontsteking en bronchiolitis. RSV-infectie vormt de meest voorkomende oorzaak van ziekenhuisopname bij zuigelingen en is ook een belangrijke oorzaak van ziekte en sterfte bij mensen met een immuunstoornis en bij ouderen (criterium 1). De ontwikkeling van een veilig en werkzaam vaccin blijkt tot nog toe echter zeer moeilijk. Een proefvaccin bleek de ziekte juist te versterken in plaats van te voorkomen.

Komt op termijn toch een veilig en werkzaam vaccin beschikbaar, dan kan vaccinatie van aanstaande moeders in het kader van een pre-conceptie-advies een alternatief vormen voor vaccinatie van pasgeborenen – maar uiteraard alleen als kan worden aangetoond dat de overgedragen antistoffen het ongeboren kind beschermen.

Gezien de potentieel te behalen gezondheidswinst beoordeelt de commissie de ontwikkeling van een vaccin tegen luchtweginfecties door respiratoir syncytieel virus wel als belangrijk. Zij adviseert dan ook om het vaccinonderzoek te stimuleren. Ook raadt zij aan om de mogelijkheden na te gaan van vaccinatie van vrouwen met een kinderwens, aangeboden in het kader van een preconceptie-advies, en die van vaccinatie van ouderen. De vaccinatie dient te worden herbeoordeeld wanneer zich relevante ontwikkelingen voordoen, maar in ieder geval over twee à drie jaar.

8.3.9 *Diarree door rotavirus*

Rotavirusinfecties zijn de oorzaak van veel, soms ernstige maagdarminfecties bij zuigelingen en jonge kinderen, wat leidt tot veel ziekenhuisopnames (criterium 1). Een eerder vaccin tegen diarree door het rotavirus is van de markt genomen in verband met vermeende ernstige bijwerkingen.

Inmiddels zijn twee nieuwe vaccins ontwikkeld. Er bestaat geen twijfel aan de werkzaamheid en de veiligheid van deze nieuwe vaccins. Wel zijn er maar beperkte gegevens beschikbaar om na te gaan in hoeverre de in Nederland voorkomende virustypen overeenkomen met die waartegen de vaccins werkzaam zijn. Die gegevens zijn uiteraard van belang om de effectiviteit en doelmatigheid

te beoordelen (criteria 2 en 6). Het RIVM verricht op dit moment een kosteneffectiviteitsanalyse.

Gezien de potentieel te behalen gezondheidswinst beoordeelt de commissie het beschikbaar komen van vaccins tegen diarree door het rotavirus als een belangrijke ontwikkeling. Mede op basis van de resultaten van de verwachte kosteneffectiviteitsanalyse zal de Gezondheidsraad adviseren over opname in het RVP. De commissie adviseert onderzoek te laten doen naar de vraag welke virusserotypen in Nederland circuleren.

8.3.10 *Tuberculose bij alle kinderen*

Beoordeling van vaccinatie tegen tuberculose in de algemene bevolking is opgenomen naar aanleiding van de bevinding in het RIVM-rapport uit 2000 dat in Nederland jaarlijks ongeveer 1400 gevallen van tuberculose worden vastgesteld; dat aantal was in 2005 overigens afgenomen tot 1157 (criterium 1). Risicogroepen voor tuberculose zijn vooral asielzoekers en migranten. Deze gevallen van tuberculose zijn niet te voorkomen door vaccinatie van kinderen. Tuberculose onder volwassenen doet zich meestal voor als een infectie van de longen, waartegen het BCG-vaccin weinig effectief is (criterium 2). De commissie adviseert dan ook geen vaccinatie tegen tuberculose toe te passen in de algemene bevolking. Een bespreking van vaccinatie tegen tuberculose bij kinderen van ouders uit risicolanden staat in paragraaf Tuberculose bij kinderen van ouders uit risicolanden.

8.3.11 *Infecties door herpes simplex virus type 2*

De ziektelast als gevolg van infecties met het herpes simplex virus type 2 (HSV-2) in de algemene bevolking is betrekkelijk gering. Een vaccin is voorlopig nog niet beschikbaar. De mogelijkheid van vaccinatie dient te worden herbeoordeeld wanneer zich relevante ontwikkelingen voordoen, maar in ieder geval over vijf jaar.

8.3.12 *Hepatitis A*

Hepatitis A bij jonge kinderen verloopt doorgaans als een onschuldige infectieziekte. Door afname van het aantal infecties met het hepatitis A-virus in de algemene bevolking hebben steeds minder mensen een natuurlijk verworven afweer. Vooral volwassenen lopen daardoor een risico op symptomatische infectie, maar precieze gegevens over de incidentie van ziekte en complicaties ontbreken (crite-

rium 1). In Nederland kan de incidentie van infecties door vaccinatie waarschijnlijk niet meer belangrijk verlaagd worden (criterium 2). De commissie ziet algemene vaccinatie op de kinderleeftijd dan ook niet als optie. Mogelijk is dat wel het geval voor vaccinatie van kinderen van wie een of beide ouders afkomstig zijn uit een land waar hepatitis A veel voorkomt.

De commissie adviseert de incidentie van hepatitis A in de bevolking en het risico van complicaties nader te onderzoeken. Tevens adviseert zij om de kosteneffectiviteit van gerichte vaccinatie van kinderen van wie een of beide ouders afkomstig is uit een land waar hepatitis A veel voorkomt te onderzoeken, als alternatief voor algemene vaccinatie.¹³¹ Op basis van de resultaten van deze onderzoeken zal de Gezondheidsraad kunnen adviseren over algemene vaccinatie en over gerichte vaccinatie van genoemde subpopulatie.

8.3.13 *Infecties door cytomegalovirus*

Infectie met cytomegalovirus (CMV) is vooral gevaarlijk in het geval van een eerste infectie bij een zwangere vrouw. De infectie kan leiden tot sterfte, retardatie, doofheid en slechtziendheid bij de pasgeborene. Er zijn beperkte gegevens over het voorkomen van de aandoening in Nederland (criterium 1).¹³² Een vaccin ontbreekt vooralsnog (criterium 2). De commissie beoordeelt vaccinatie wel als een potentieel belangrijke interventie. Zij adviseert om nadere gegevens te verzamelen over de ziektelast in Nederland, met name in de grote steden. Op grond daarvan dient een herbeoordeling van het belang van vaccinatie plaats te vinden.

8.3.14 *Invasieve infecties door pneumokokken bij ouderen*

Er is aanzienlijke ziektelast en sterfte door pneumokokkeninfecties bij ouderen (criterium 1). Vaak zijn pneumokokkeninfecties een vervolg (complicatie) bij influenza. Onderzoek naar de effectiviteit van vaccinatie met behulp van het thans beschikbare polysaccharidenvaccin geeft tegenstrijdige resultaten te zien. In 2003 oordeelde de Gezondheidsraad op basis van de toen beschikbare onderzoeksresultaten dat een wetenschappelijke basis voor vaccinatie tegen pneumokokken naast die tegen influenza ontbrak (criterium 2).³⁴ De commissie adviseert vaccinatie van ouderen tegen invasieve infecties door pneumokokken niet toe te passen. Sinds 2003 zijn echter nieuwe onderzoeken naar de effectiviteit gepubliceerd. De commissie beveelt daarom aan het Dutch Cochrane Centre te verzoeken een update te maken van de systematische review uit 2003. Op basis van die update zal de Gezondheidsraad zijn standpunt opnieuw kunnen bepalen. Er is nog weinig onderzoek gedaan naar de effectiviteit van een geconjugeerd vaccin

tegen invasieve infecties door pneumokokken bij ouderen. De commissie verwacht van dit type vaccin een grotere effectiviteit dan van het polysacchariden-vaccin.

8.3.15 *Pokken*

Op dit moment komen geen natuurlijke pokkeninfecties meer voor in de wereld. Het pokkenvirus zou echter mogelijk gebruikt kunnen worden als biowapen bij een terroristische aanslag. Ringvaccinatie vormt dan een belangrijke interventie. Het pokkenvaccin heeft echter relatief veel, ook zeer ernstige bijwerkingen (criterium 3). Als de pokkeninfecties onvoldoende snel worden onderkend, kan beperkte massavaccinatie ter ondersteuning van ringvaccinatie onvermijdelijk zijn. Een ander vaccin, met minder bijwerkingen, zou dan echter de voorkeur verdienen. De commissie adviseert het huidige vaccin alleen toe te passen als crisisinterventie. Vanwege de bijwerkingen is algemene vaccinatie geen optie.

8.3.16 *HIV-infecties en aids*

Infectie met HIV-1 is de oorzaak van veel ziekte en sterfte wereldwijd. HIV-1-vaccinontwikkeling blijkt echter problematisch, doordat het virus de afweer van binnenuit ontregelt. Met gangbare benaderingen is het tot nog toe niet gelukt een veilig en effectief vaccin te ontwikkelen. Daarom worden nu innovatieve vaccineroutes getoetst. Vaccinkandidaten op basis van een levend verzwakt virus bieden weliswaar bescherming, maar mutatie terug naar de ziekteverwekkende vorm is een groot veiligheidsrisico. Een levend verzwakt virus dat afhankelijk is van een externe factor, bijvoorbeeld doxycycline, is misschien wel een mogelijkheid. Gezien de potentieel te behalen gezondheidswinst beoordeelt de commissie de ontwikkeling van een vaccin tegen HIV-infecties en aids als belangrijk, ook voor Nederland.

De commissie adviseert het vaccinonderzoek te stimuleren. De vaccinatie dient te worden herbeoordeeld wanneer zich relevante ontwikkelingen voordoen, maar in ieder geval over twee à drie jaar.

8.3.17 *Maag-darmzweren en maagkanker door Helicobacter pylori*

Infectie met *Helicobacter pylori* is medeveroorzaker van circa 2000 gevallen van maagkanker en 50 000 maag-darmzweren per jaar (criterium 1). De incidentie neemt de laatste jaren af. Een vaccin is nog niet beschikbaar. Eventuele vaccinatie zal ingrijpen op een zeer lang bestaand evolutionair evenwicht. Het is daarbij

onduidelijk wat het effect van vaccinatie zal zijn op de incidentie van refluxoesofagitis en slokdarmkanker; de incidentie van deze aandoeningen zou mogelijk toe kunnen nemen (criterium 3). Antibiotische therapie bij klachten voldoet als therapeutische behandeling en vormt een goed alternatief voor eventuele vaccinatie (criterium 6). De commissie beoordeelt vaccinatie tegen maag-darmzweren en maagkanker door *Helicobacter pylori* niet als prioriteit. De vaccinatie dient te worden herbeoordeeld wanneer zich relevante ontwikkelingen voordoen, maar in ieder geval over vijf jaar.

8.3.18 *Pelvic inflammatory disease door Chlamydia trachomatis*

Infectie met *Chlamydia trachomatis* (CT) is een belangrijke oorzaak van ernstige buikklachten en onvruchtbaarheid bij vrouwen (criterium 1). Gezien de potentieel te behalen gezondheidswinst beoordeelt de commissie de ontwikkeling van een vaccin tegen pelvic inflammatory disease door *Chlamydia trachomatis* als belangrijk. Vanwege intrinsieke moeilijkheden bij de vaccinontwikkeling wordt een vaccin echter niet verwacht voor 2015. De vaccinatie dient te worden herbeoordeeld wanneer zich relevante ontwikkelingen voordoen, maar in ieder geval over vijf jaar.

8.3.19 *Gonorrhoe*

Gonorrhoe is een oorzaak van ernstige buikklachten en onvruchtbaarheid bij vrouwen (criterium 1). Gezien de potentieel te behalen gezondheidswinst beoordeelt de commissie de ontwikkeling van een vaccin tegen gonorrhoe als belangrijk. Een vaccin is vooralsnog echter niet beschikbaar. De vaccinatie dient te worden herbeoordeeld wanneer zich relevante ontwikkelingen voordoen, maar in ieder geval over vijf jaar.

8.3.20 *Hepatitis C*

Infectie met het hepatitis C-virus (HCV) is een in de algemene bevolking betrekkelijk zeldzame oorzaak van leveraandoeningen en geelzucht, met op termijn mogelijk cirrose, leverfalen en leverkanker (criterium 1). De verspreiding van HCV-infecties is verbonden met specifieke risicofactoren. Algemene vaccinatie is daarom naar het oordeel van de commissie niet aangewezen. Overigens wordt een vaccin tegen hepatitis C niet verwacht voor 2015. De vaccinatie dient te worden herbeoordeeld wanneer zich relevante ontwikkelingen voordoen, maar in ieder geval over vijf jaar.

8.3.21 *Infecties met Groep A hemolytische streptokokken*

Infecties met Groep A hemolytische streptokokken (GAHS) kunnen ernstige en levensbedreigende ziektebeelden veroorzaken, maar er zijn alleen beperkte gegevens over de ziektelast in de Nederlandse bevolking, gekoppeld aan laboratoriumsurveillance¹³³. Daardoor is de ziektelast (criterium 1) niet goed te bepalen. Een vaccin is voorlopig niet beschikbaar. De commissie adviseert de ziektelast door GAHS-infecties nader te onderzoeken. Daarna moet het belang van eventuele vaccinatie herbeoordeeld worden.

8.3.22 *Infecties met Groep B hemolytische streptokokken*

Infectie van een aanstaande moeder met Groep B hemolytische streptokokken (GBHS) is een belangrijke oorzaak van vroeggeboorte, en van sepsis, meningitis en restverschijnselen bij het pasgeboren kind. Er zijn geen goede gegevens over het voorkomen van de aandoening in Nederland. De commissie beoordeelt de ziektelast door GBHS-infecties als waarschijnlijk aanzienlijk. Een vaccin ontbreekt echter vooralsnog. Volgens de huidige preventieve richtlijnen worden profylactisch antibiotica gegeven als een eerder kind van de moeder GBHS-ziekte heeft gehad, of als bekend is dat de moeder veel GBHS bij zich draagt. Screening van aanstaande moeders op dragerschap, gevolgd door antibiotische profylaxe, is nu al mogelijk en vormt een mogelijk alternatief voor eventuele toekomstige vaccinatie (criterium 6).

De commissie adviseert om het belang van eventuele vaccinatie te onderzoeken door middel van modellering, en de uitkomst te vergelijken met screening van aanstaande moeders. Op grond daarvan dient een herbeoordeling plaatst te vinden.

8.3.23 *Lyme-ziekte*

Lyme-ziekte kan, indien onbehandeld, zeer ernstig zijn; het voorkomen ervan is echter sterk gebonden aan risicofactoren en risicogebieden (criterium 1). Een effectief vaccin dat in de VS beschikbaar was, is door de fabrikant van de markt gehaald. Naar het oordeel van de commissie verdient vaccinatie in de algemene bevolking geen aanbeveling.

8.4 Conclusie

De commissie heeft de huidige 15 vaccinaties evenals 23 meer of minder realistische kandidaatvaccinaties getoetst aan de criteria voor opname van vaccinaties in het RVP. De huidige vaccinaties voldoen alle aan de gestelde criteria; de commissie beveelt dan ook aan om ze te handhaven.

Bij 15 van de 23 kandidaatvaccinaties oordeelt de commissie dat de ziekte-last aanzienlijk is, en dat vaccinatie in een publiek programma vanuit dat perspectief wenselijk zou zijn. Bij geen van de kandidaatvaccinaties, ook niet in die gevallen waar nu al een vaccin beschikbaar is, geeft de commissie op dit moment echter al een ongekwalificeerde, positieve aanbeveling voor opname in het programma. Bij waterpokken, hepatitis B, kanker door infectie met humaan papillomavirus en diarree door het rotavirus is op korte termijn een aanvullende analyse noodzakelijk, om het belang en de urgentie te beoordelen.

Aanbevelingen voor de uitvoering

9.1 Handhaven van vertrouwen

Dat het publieke vertrouwen in het RVP zeer groot is, blijkt uit de vaccinatiegraad: die is vrijwel steeds zeer hoog geweest. Dat vertrouwen is ook essentieel voor een succesvol vaccinatieprogramma. Het moet dan ook beschermd worden, en niet beschaamd.

Dat is niet slechts een kwestie van passende en effectieve voorlichting. Vertrouwen moet je ook verdienen. Dat betekent onder meer dat er hoge eisen worden gesteld aan controle op de effectiviteit en de veiligheid. Maar ook dat er openheid is over mogelijke problemen of risico's. En dat zorgen van burgers serieus worden genomen. Wel zullen daarbij soms overspannen verwachtingen van deelnemers, bijvoorbeeld dat vaccinatie een levenslange garantie biedt tegen bepaalde infecties, gerelativeerd moeten worden.

Verder dient er zoveel mogelijk rust in het RVP te zijn. Daarmee bedoelt de commissie dat de frequentie van belangrijke wijzigingen van het programma, zoals opname van een nieuwe vaccinatie, beperkt moet zijn. De praktische gevolgen van de wijzigingen voor ouders en kinderen, zoals extra prikken of consultaties, moeten waar mogelijk geminimaliseerd worden. Dit uitgangspunt kan bijvoorbeeld tot gevolg hebben dat bepaalde veranderingen in één keer worden doorgevoerd.

9.2 Omgaan met botsende belangen

Geen plaats voor dwang

Het RVP dient een publiek belang: de bescherming van de bevolking en het maatschappelijk leven tegen ernstige infectieziekten. Iedereen heeft daar belang bij. Vaccinatie wordt echter niet door iedereen zondermeer geaccepteerd. Respect voor autonomie houdt in dat mensen in staat worden gesteld zelf de keuze te maken, wat inhoudt dat ze weten dat ze kunnen kiezen en dat ze adequaat geïnformeerd zijn over de voor- en nadelen van vaccinatie. Respect voor autonomie betekent bij het huidige RVP vooral respect voor de ouderlijke autonomie.

De kwestie of dwang geoorloofd is, in het bijzonder of ouders gedwongen mogen worden om hun kind te laten vaccineren, is uitgebreid bediscussieerd na de laatste uitbraken van poliomyelitis. De adviezen van de Gezondheidsraad hierover uit 1974, 1982 en 1995¹³⁴⁻¹³⁶ en die van de Nationale Raad voor de Volksgezondheid uit 1993¹³⁷ waren op dit punt steeds negatief. Daarbij spelen pragmatische overwegingen (hoe zou je dwang kunnen toepassen?) en principiële redenen (de ouderlijke autonomie) een rol. In de curatieve gezondheidszorg is medisch ingrijpen tegen de wil van ouders onder voorwaarden mogelijk; echter pas wanneer er een concreet (levens)gevaar bestaat voor het kind. De keuze van ouders om van vaccinatie af te zien impliceert zelden een concreet gevaar. Dat lijkt alleen mogelijk het geval ten tijde van een epidemie.

Behalve de gezondheid van het individuele kind zou vaccinatiedwang een instrument kunnen zijn om een hoge, afdoende vaccinatiegraad te bereiken. Dit collectieve argument past op zich bij de karakterisering van het RVP als een programma dat de bevolking beschermt. Vaccinatiedwang is echter een grote inbreuk op de autonomie van individuen. Het kan in deze zin alleen gerechtvaardigd zijn als het noodzakelijk is om een hoge vaccinatiegraad te bereiken en daarmee bijvoorbeeld het publieke belang van groepsimmunitet te realiseren. Dat is nu niet het geval. Zonder dwang wordt immers al een zeer hoge deelname bereikt. In de huidige context is dwang voor dit doel dan ook niet te rechtvaardigen.^{138,139}

Bij een collectief vaccinatieprogramma kan spanning ontstaan tussen enerzijds het maatschappelijk belang en anderzijds de keuzen en belangen van individuele burgers. Gegeven de huidige hoge vaccinatiegraad kunnen ouders ervoor kiezen om af te zien van vaccinatie, zonder dat hun kinderen daarmee een groot risico lopen (dergelijk gedrag wordt wel *free riding* genoemd). Als echter veel

mensen die keuze maken, vormt dat een ondermijning van de immuniteit in de bevolking.

Respect voor de autonomie van burgers, in dit geval de ouders, is dus een heel sterk uitgangspunt. Maar het is niet absoluut. Mocht de vaccinatiegraad sterk dalen, waardoor de collectieve bescherming tegen bepaalde infectieziekten wegvalt, dan is het denkbaar dat dwang alsnog gerechtvaardigd kan worden. Deze situatie is echter tamelijk hypothetisch. Juist als de dreiging concreet is, zal de vaccinatiebereidheid waarschijnlijk sterk stijgen. Alleen als verplichte vaccinatie geboden is om ernstige gezondheidsschade aan de hele bevolking te voorkomen, kan het uitgangspunt van vrijwillige deelname *overruled* worden.

Wel plaats voor drang

Alhoewel er voor dwang in het algemeen dus geen plaats is in het RVP, bestaat er wel degelijk enige drang. Ouders worden actief benaderd en zo nodig herinnerd aan de vaccinatie. Zorgverleners gaan er als vanzelfsprekend vanuit dat ouders instemmen met de prikken. Afzien van vaccinatie wordt niet zondermeer geaccepteerd: dat zal er vaak toe leiden dat de consultatiebureau medewerkers vragen stellen. In de voorlichting wordt bovendien het belang van vaccinatie en de ernst van betrokken ziekten benadrukt. En ten slotte is er een zekere vorm van drang doordat het RVP als één pakket wordt aangeboden. De mogelijkheid om bepaalde vaccins wel en andere niet te krijgen is beperkt.

Is drang acceptabel? Drang is waarschijnlijk nodig om een hoge vaccinatiegraad te bereiken. Zolang mensen vrij zijn om vaccinatie te weigeren, hoeft drang niet onaanvaardbaar te zijn. Maar drang dient wel proportioneel te zijn, en niet meer toegepast te worden dan noodzakelijk. Gezien de waarde van het vertrouwen van mensen in het RVP, is het ook belangrijk om open te zijn over de motieven voor aandrang. Ouders moeten weten dat de overheid streeft naar een hoge vaccinatiegraad omdat dat extra bescherming biedt voor de hele bevolking.

Eén van de vormen van drang die er *de facto* gelden, is dat het RVP een vast programma is. Ouders kunnen in principe niet *à la carte* een alternatief vaccinatieschema volgen. Keuzemogelijkheden zijn dus beperkt, en dat brengt toch een vorm van drang met zich mee. Toch krijgen consultatiebureau medewerkers nogal eens te maken met ouders die hun kind bepaalde vaccins liever niet, of juist wat later willen laten krijgen. Zouden zij daaraan gevolg moeten geven?

Het antwoord wordt medebepaald door de vraag hoe, ethisch gezien, het vaccinatieaanbod gezien moet worden. Als ieder individueel kind (c.q. de ouders) jegens de overheid een moreel recht zou hebben op vaccinatie tegen een aantal

ziekten, dan is het ook aan die individuen om dat recht naar eigen inzicht te claimen. De overheid heeft dan een plicht om die vaccins te bieden, en kan niet goed stellen dat vaccinatie alleen volgens het schema en de voorwaarden van de overheid beschikbaar is.

De primaire doelstelling van het RVP is echter om de bevolking als geheel te beschermen. Dan is het weer niet vanzelfsprekend dat ieder individu de vaccins naar keuze op kan eisen. Het is de verantwoordelijkheid van de overheid om te bepalen hoe en op welke momenten zij haar vaccinatietask zo effectief mogelijk kan vervullen. Dit sluit flexibiliteit niet uit, maar er kunnen wel grenzen aan gesteld worden. Flexibiliteit mag de hoge vaccinatiegraad niet in gevaar brengen.

Een van de overwegingen om tegemoet te komen aan de wens van ouders om bepaalde prikken pas iets later te geven, is dat het kind dan in ieder geval gevaccineerd zal worden. Beperkte flexibiliteit kan in die zin mogelijk de vaccinatiegraad ten goede komen. Ook de waarde van vertrouwen is hier relevant. Zorgen van ouders over mogelijke bijwerkingen, bijvoorbeeld, dienen serieus te worden genomen.

9.3 Bewaken van effectiviteit en veiligheid

Samenhangend surveillanceprogramma

Monitoring van de effectiviteit en de veiligheid is een essentieel onderdeel van het RVP. Permanent dient bewaakt te worden of met het programma de beoogde doelen bereikt worden en of veiligheidsproblemen (bijwerkingen) daarbij afbreuk doen aan de positieve effecten voor de gezondheid (de gezondheidswinst). Coördinatie en een programmatische aanpak zijn daarbij belangrijk.

De overheid heeft deze coördinatie neergelegd bij het Centrum voor Infectieziektebestrijding (CIb) van het RIVM. Het CIb coördineert een samenhangend surveillanceprogramma gericht op monitoring van vaccinatiegraad, doelziekten, klinische verschijnselen, micro-organismen en bijwerkingen, in samenwerking met artsen, ziekenhuizen en laboratoria.¹⁴⁰ De commissie heeft aangegeven dat naar haar oordeel ook de sociaal-psychologische determinanten van de vaccinatiebereidheid van ouders onderdeel moeten uitmaken van de monitoring voor het RVP.

Verder is het CIb in 2004 actief onderzoek begonnen naar frequentie en aard van bijwerkingen bij de vaccinaties van het RVP, onder andere bij de vaccinaties met DTP en acelulair kinkhoestvaccin bij vierjarigen en vaccinatie tegen kinkhoest bij gebruik van een acelulair vaccin in vergelijking met het voorheen gebruikte cellulaire vaccin.

Naar het oordeel van de commissie is dergelijk gericht en actief onderzoek, naast de bestaande passieve registratie, van groot belang om de veiligheid van het RVP te monitoren. Alleen zo is betrouwbare informatie te verkrijgen over de frequentie en aard van bijwerkingen.

Monitoring van bijwerkingen op termijn

Traditionele vaccins bestaan uit een veelheid aan eiwitten (antigenen). Die veelheid kan bijdragen aan het relatief frequent optreden van kortdurende bijwerkingen. Anderzijds beschermt de veelvoudige prikkeling van het immuunsysteem mogelijk tegen eenzijdige immunologische reacties. Door het gebruik van steeds zuiverder vaccins zou een situatie kunnen ontstaan waarin de vaccineiwitten bij daarvoor gevoelige personen het immuunsysteem selectief een bepaalde kant op sturen. Daarbij moet men met name denken aan het T-lymfocytenstelsel en de in hoofdstuk Recente immunologische kennis beschreven *Toll-like receptoren* van het aangeboren immuunsysteem.

Hoewel er tot nog toe geen duidelijke aanwijzingen zijn dat dit verschijnsel optreedt na gebruik van de nu beschikbare vaccins bij mensen, kan dit effect wel opgewekt worden bij proefdieren. Een dergelijke ontregeling bij mensen zou wellicht kunnen resulteren in immunologische bijwerkingen op de lange termijn. Omdat ook de specifieke genetische eigenschappen van personen een rol kunnen spelen zou de frequentie waarschijnlijk laag zijn.

De commissie acht het van groot belang om een monitoringssysteem te ontwerpen waarin dergelijke immunologische bijwerkingen, als ze zich voordoen, gedetecteerd kunnen worden. In zo'n systeem moeten individuele gegevens uit het vaccinatieregister gekoppeld kunnen worden aan gegevens uit ziekteregisters.

9.4 Gericht onderzoek mogelijk maken

Door technologische innovaties mag de ontwikkeling en productie van vaccins zich verheugen in een hernieuwde aandacht van de farmaceutische industrie. In het systeem van nationale en internationale beoordelingsinstanties, door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en de European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), bestaat een zorgvuldige toets voor toelating van vaccins tot de markt. Voor beoordeling wordt van de fabrikant uitgebreid en gedetailleerd onderzoek naar de werkzaamheid en de veiligheid vereist. Onderdeel daarvan vormt ook de beoordeling van gelijktijdig gebruik met andere veelgebruikte vaccins en een eventuele wisselwerking tussen de vaccins.

Steeds vaker heeft de beoordeling van vaccins voor toelating tot de markt plaats op intermediaire criteria, dat wil zeggen dat het effect niet beoordeeld wordt aan de hand van het optreden van de ziekte, maar met behulp van een indirecte maat, zoals antistoffen. De uiteindelijke beoordeling van de effectiviteit bij grootschalige toepassing (fase IV-onderzoek) vindt in dat geval plaats in de praktijk (*postmarketing surveillance*). Deze ontwikkeling is ingezet bij de vaccins tegen meningokokken C-infectie. Ook bij de ontwikkeling van nieuwe vaccins tegen pneumokokkeninfecties en infecties met het humane papillomavirus (HPV) zien we deze trend. In zulke gevallen moet, als een vaccin wordt toegelaten tot de markt, ook bepaald worden wat vervolgens de verantwoordelijkheden van de fabrikant zijn.

Bij toepassing van de vaccins in het Nederlandse vaccinatieprogramma doen zich ook steeds nieuwe vragen voor. Het gaat dan niet alleen om individuele vaccins, maar meer nog om het gehele programma. Ook het Nederlandse vaccinatieschema en de overige in Nederland gebruikte vaccins, die af kunnen wijken van de schema's en vaccins die zijn gebruikt in het door de fabrikant verrichte onderzoek, kunnen onderwerp van discussie zijn. Kan het vaccin toegepast worden in het in Nederland gebruikelijke schema en bij gelijktijdig gebruik van de hier gangbare vaccins? De productinformatie en de bijsluitertekst voor de arts van alle geregistreerde vaccins bevat informatie over mogelijke interferentie. Maar als gegevens ontbreken die voor de situatie hier van belang zijn, dan is klinisch onderzoek noodzakelijk voordat bepaalde vaccins gelijktijdig worden toegepast.

De vragen kunnen ook de specifieke Nederlandse epidemiologische situatie betreffen. Welke effectiviteit mag hier bijvoorbeeld van vaccinatie verwacht worden? Ook voor een beoordeling van de doelmatigheid, in verschillende scenario's, kan gericht Nederlands onderzoek noodzakelijk zijn. De commissie is daarbij van mening dat zij ten minste moet kunnen beschikken over één onafhankelijke kosteneffectiviteitsanalyse.

Binnen dit kader valt eveneens de vraag of een gereduceerd vaccinatieschema mogelijk is, met toediening van minder dan het voorgeschreven aantal prikken. Deze vraag deed zich onlangs voor bij vaccinatie tegen pneumokokken. De Gezondheidsraad werd gevraagd om zich te buigen over de mogelijkheid om drie in plaats van vier doses vaccin tegen pneumokokken te gebruiken. Een drieprikken-schema heeft evidente voordelen boven een vierprikken-schema: de belasting van ouders en kinderen is kleiner, het legt een geringer beslag op de ruimte in het toch al tamelijk volle vaccinatieprogramma, en de kosten zijn lager. De voordelen van het drieprikken-schema zijn echter alleen relevant als ook dat schema voldoende bescherming biedt.

Na beoordeling van alle beschikbare gegevens oordeelde de raad dat er op dit moment geen overtuigende wetenschappelijke onderbouwing voor de effectiviteit van het drieprikkenschema bestaat. Er zijn enkele onderzoeken waaruit blijkt dat ook bij het drieprikkenschema in een bepaalde mate antistoffen in het bloed worden opgewekt, maar er zijn maar beperkte gegevens om te beoordelen of die antistoffen ook de beoogde bescherming tegen infectie bieden.¹⁴¹ De onderzoeksresultaten laten dus te veel ruimte voor onzekerheid over de feitelijke bescherming van zuigelingen. Voor de effectiviteit van het gangbare vierprikkenschema is de noodzakelijke onderbouwing er wel. In zijn advies deed de Gezondheidsraad enkele aanbevelingen voor onderzoek naar gereduceerde vaccinatieschema's. In het geval van pneumokokken ging het daarbij om internationaal onderzoek naar de klinische effectiviteit en om functioneel immunologisch onderzoek.³

Om programmatische vragen te kunnen beantwoorden moeten wij hier kunnen beschikken over de mogelijkheden voor gericht onderzoek. Dit vereiste gaat verder dan de verantwoordelijkheid van de fabrikant en valt, in ieder geval gedeeltelijk, onder die van de Nederlandse overheid. Alleen als de overheid mogelijkheden schept voor gericht onderzoek, toegesneden op de Nederlandse situatie, kan de bevolking in het RVP de best mogelijke preventie van infectieziekten door middel van vaccinatie geboden worden.

In veel gevallen zal het nuttig of nodig zijn om dergelijk onderzoek ook binnen de setting van het RVP zelf te verrichten. In dat geval moeten eisen gesteld worden om het belang van het programma en de individuele deelnemers te bewaken. Het RVP mag uiteraard niet gebruikt worden voor onderzoek waaraan aanzienlijke of onbekende veiligheidsrisico's verbonden zijn. Onderzoek binnen de setting van het RVP moet een direct belang hebben voor het programma en aan hoge eisen van kwaliteit en zorgvuldigheid voldoen.

9.5 Stimuleren van (bij)scholing

Dagelijks zijn vele honderden mensen betrokken bij de uitvoering van het RVP. Gezamenlijk maken zij dat het RVP stil maar gestaag voortgaat, waarbij een hoge vaccinatiegraad bereikt wordt. De vanzelfsprekendheid waarmee dat lijkt te gaan maskeert echter dat de moderne consument wel degelijk gerechtvaardigde vragen stelt, en dat ook steeds meer zal doen. JGZ-medewerkers moeten daarom niet alleen beschikken over relevante kennis, maar ook complexe vaardigheden beheersen. Dat stelt eisen aan de opleidingen. Behoudens zeldzame contra-indicaties is het daarbij van belang ouders te overtuigen van het belang van tijdige

toediening van de vaccins. Ook het gesprek hierover doet een beroep op complexe vaardigheden van de JGZ-medewerkers.

De opleidingen van consultatiebureau-medewerkers en artsen spelen hier, enkele belangwekkende initiatieven niet te na gesproken, nog maar beperkt op in. De commissie acht verdere professionalisering van JGZ-medewerkers in het geven van interpersoonlijke voorlichting dan ook aangewezen.

Ook buiten de JGZ is (bij)scholing noodzakelijk. De eigen organisatie en het geringe aantal medische problemen door vaccinatie maken dat artsen en verpleegkundigen buiten de JGZ vaak te weinig kennis hebben over vaccins en hun werking. Ook zijn ze niet opgeleid om adequaat te reageren op eventuele vragen en twijfels bij ouders. Met de groei van vaccinatieprogramma's is die situatie in toenemende mate onwenselijk.

De commissie acht scholing en bijscholing in de vaccinologie en in gespreks- en voorlichtingsvaardigheden dan ook van groot belang voor de hele gezondheidszorg. Zij beveelt aan om hieraan structureel aandacht te besteden in de opleidingen voor verpleegkundigen en artsen in de jeugdgezondheidszorg, basisartsen, huisartsen, kinderartsen en internisten.

Literatuur

-
- 1 van der Zeijst BAM, Dijkman MI, Kramers PGN, Rumke HC, Welte R. RIVM. Naar een vaccinatieprogramma voor Nederland in de 21ste eeuw. RIVM-rapport 000001001. Bilthoven: 2000.
 - 2 Gezondheidsraad/Health Council of the Netherlands. Algemene vaccinatie tegen meningokokken C en pneumokokken/Universal vaccination against meningococcal serogroup C disease and pneumococcal disease. Publicatie nr. 2001/27 (Nederlands)/publication nr. 2001/27E (English). Den Haag: Gezondheidsraad/Health Council of the Netherlands; 2001.
 - 3 Gezondheidsraad/Health Council of the Netherlands. Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties. Publicatie nr. 2005/13. Den Haag: Gezondheidsraad/Health Council of the Netherlands; 2005.
 - 4 Gezondheidsraad/Health Council of the Netherlands. Algemene vaccinatie tegen hepatitis B. Publicatie nr. 2001/03. Den Haag: Gezondheidsraad/Health Council of the Netherlands; 2001.
 - 5 Gezondheidsraad/Health Council of the Netherlands. Vaccinatie van kinderen tegen hepatitis B. Publicatie nr. 2003/14. Den Haag: Gezondheidsraad/Health Council of the Netherlands; 2003.
 - 6 Gezondheidsraad/Health Council of the Netherlands. Vaccinatie tegen kinkhoest/Vaccination against pertussis. Publicatie nr. 2004/04 (Nederlands)/publication nr. 2004/04E (English). Den Haag: Gezondheidsraad/Health Council of the Netherlands; 2004.
 - 7 de Melker HE, Hahné S, de Boer IM (redactie). The national immunisation programme in the Netherlands: current status and potential future developments. RIVM-rapport 210021002/2005. Bilthoven: RIVM; 2005.
 - 8 de Melker HE (redactie). Het Rijksvaccinatieprogramma nu en in de toekomst: ontwikkelingen in 2005. RIVM-rapport nr. 210021004/2006. Bilthoven: RIVM; 2006.
-

- 9 Vos D, Richardus JH. Het ontstaan en de ontwikkeling van het Rijksvaccinatieprogramma. Rotterdam: Erasmus Medisch Centrum/Afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg; 2003.
- 10 Stårcke J. De pokken en de vaccinatie. Amsterdam: Maatschappij voor Goede en Goedkoope Lectuur; 1916.
- 11 Rigter RBM. Met raad en daad: de geschiedenis van de Gezondheidsraad 1902-1985. Rotterdam: Erasmus Publishing; 1992.
- 12 Huisman J. [Centenary of the Health Council of the Netherlands. IV. Infectious diseases]. Ned Tijdschr Geneesk 2002; 146(41): 1945-1947.
- 13 Gezondheidsraad/Health Council of the Netherlands. Bioterrorisme: vervolgdvies. Publicatie nr. 2002/11. Den Haag: Gezondheidsraad; 2002.
- 14 Kretzschmar M, van den HS, Wallinga J, van Wijngaarden J. Ring vaccination and smallpox control. Emerg Infect Dis 2004; 10(5): 832-841.
- 15 Mylius S, Wallinga J. Modelmatige analyse van de draaiboeken voor een pokkenuitbraak. Notitie CIE/Wiskundige modellering nr. 2006/2. Bilthoven: RIVM; 2006.
- 16 Lindner U, Blume S. Vaccine innovation and adoption: polio vaccines in the UK, the Netherlands and West Germany, 1955-1965. Medical History 2006; 50: 425-446.
- 17 Nederlands Leerboek Jeugdgezondheidszorg; deel A: Organisatie, 6e druk: 53-4. Boudewijnse, H. B., van Lokven, E. M., and Oskam, E. Nederlands Leerboek Jeugdgezondheidszorg; deel A: Organisatie, 6e druk: 53-4. Assen: Koninklijke Van Gorcum; 2005.
- 18 Abbink F, Oomen PJ, Zwakhals SLN, de Melker HE, Ambler-Huiskes A. Vaccinatietoestand Nederland per 1 januari 2005. Rapport nr. 210021005/2006. Bilthoven: RIVM; 2006.
- 19 van den Hof S, Conyn-van Spaendonck MA, de Melker HE, Geubbels ELPE, Suijkerbuijk AWM, Talsma E e.a. RIVM. The effects of vaccination, the incidence of target diseases. RIVM-rapport 213676008. Bilthoven: 1998.
- 20 de Haas JH, van Wieringen JC, Rusbach HW. The school child in the Netherlands: a medical approach. Den Haag: Ministry of Social Affairs and Public Health; 1963.
- 21 van der Veen Y, Hahne S, Ruijs H, van Binnendijk R, van Loon T, de Melker H. Rubella-epidemie 2004-2005: surveillance van congenitale gevolgen. Infectieziekten Bulletin 2006; 17(9): 322-325.
- 22 Gezondheidsraad. Vervroegde vaccinatie. 1999: 1999/09.
- 23 Spanjaard L, van den HS, de Melker HE, Vermeer-de bondt PE, van der EA, Rijkers GT. [Increase in the number of invasive Haemophilus influenzae type b infections]. Ned Tijdschr Geneesk 2005; 149(49): 2738-2742.
- 24 de Greeff SC, de Melker HE, Spanjaard L, Schouls LM, van Derende A. Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands. Pediatr Infect Dis J 2006; 25(1): 79-80.
- 25 Wentz KR, Marcuse EK. Diphtheria-tetanus-pertussis vaccine and serious neurologic illness: an updated review of the epidemiologic evidence. Pediatrics 1991; 87(3): 287-297.
- 26 Fine PE, Chen RT. Confounding in studies of adverse reactions to vaccines. Am J Epidemiol 1992; 136(2): 121-135.
-

- 27 van der Maas NAT, Phaff TAJ, Wesselo C, Dzaferagic A, Vermeer-de bondt PE. Adverse events following immunisation under the National Vaccination Programme of the Netherlands. Number XII - reports in 2005. Rapport nr. 240071003/2006. Bilthoven: RIVM/National Institute of Public Health; 2007.
- 28 van der Weerd M, van der Veen Y. Minder gemelde bijwerkingen na vaccinaties van het Rijksvaccinatieprogramma. Infectieziekten Bulletin 2006; 17(03): 85-86.
- 29 Gezondheidsraad. Bijwerkingen vaccinaties Rijksvaccinatieprogramma 2002-2003. Advies nr. 2006/14. Den Haag: Gezondheidsraad; 2006.
- 30 Gezondheidsraad/Health Council of the Netherlands. Programmatische vaccinatie van volwassenen. Publicatie nr. 2001/04. Den Haag: Gezondheidsraad/Health Council of the Netherlands; 2001.
- 31 Solana R, Pawelec G, Tarazona R. Aging and innate immunity. Immunity 2006; 24(5): 491-494.
- 32 Weng NP. Aging of the immune system: how much can the adaptive immune system adapt? Immunity 2006; 24(5): 495-499.
- 33 Haynes L, Swain SL. Why aging T cells fail: implications for vaccination. Immunity 2006; 24(6): 663-666.
- 34 Gezondheidsraad/Health Council of the Netherlands. Vaccinatie tegen pneumokokken bij ouderen en risicogroepen/Pneumococcal vaccination in elderly adults and risk groups. Publicatie nr. 2003/10 (Nederlands)/publication nr. 2003/10 (English). Den Haag: Gezondheidsraad/Health Council of the Netherlands; 2003.
- 35 Bruins LH. Leven en werken van Geert Reinders, de grondlegger van de immunologie. Assen: Van Gorcum & Comp.; 1951.
- 36 Huygelen C. The immunization of cattle against rinderpest in eighteenth-century Europe. Med Hist 1997; 41(2): 182-196.
- 37 Rinderpest and peste des petits ruminants: virus plagues of large and small ruminants: 4, 92, 93, 328. Barrett, T., Pastoret, P. P., and Taylor, W. P. Rinderpest and peste des petits ruminants: virus plagues of large and small ruminants: 4, 92, 93, 328. London: Academic Press (Elsevier); 2006.
- 38 Plotkin SA. Vaccines: past, present and future. Nature Medicine Supplement 2005; 11(4): S5-S11.
- 39 Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. Science 2002; 296(5567): 490-494.
- 40 Maizels RM, Yazdanbakhsh M. Immune regulation by helminth parasites: cellular and molecular mechanisms. Nat Rev Immunol 2003; 3(9): 733-744.
- 41 Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. Nat Immunol 2001; 2(8): 675-680.
- 42 Bendelac A, Medzhitov R. Adjuvants of immunity: harnessing innate immunity to promote adaptive immunity. J Exp Med 2002; 195(5): F19-F23.
- 43 Holt PG, Macaubas C, Prescott SL, Sly PD. Microbial stimulation as an aetiological factor in atopic disease. Allergy 1999; 54 Suppl 49: 12-16.
- 44 Holt PG, Rowe J, Loh R, Sly PD. Developmental factors associated with risk for atopic disease: implications for vaccine strategies in early childhood. Vaccine 2003; 21(24): 3432-3435.

- 45 Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Hope for the hygiene hypothesis: when the dirt hits the fan. *J Asthma* 2005; 42(4): 225-247.
- 46 Lewis SA, Britton JR. Measles infection, measles vaccination and the effect of birth order in the aetiology of hay fever. *Clin Exp Allergy* 1998; 28(12): 1493-1500.
- 47 Olesen AB, Juul S, Thestrup-Pedersen K. Atopic dermatitis is increased following vaccination for measles, mumps and rubella or measles infection. *Acta Derm Venereol* 2003; 83(6): 445-450.
- 48 Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW e.a. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996; 347(9018): 1792-1796.
- 49 Farooqi IS, Hopkin JM. Early childhood infection and atopic disorder. *Thorax* 1998; 53(11): 927-932.
- 50 Odent MR, Culpin EE, Kimmel T. Pertussis vaccination and asthma: is there a link? *JAMA* 1994; 272(8): 592-593.
- 51 Kemp T, Pearce N, Fitzharris P, Crane J, Fergusson D, St G, I e.a. Is infant immunization a risk factor for childhood asthma or allergy? *Epidemiology* 1997; 8(6): 678-680.
- 52 Nilsson L, Kjellman NI, Storsaeter J, Gustafsson L, Olin P. Lack of association between pertussis vaccination and symptoms of asthma and allergy. *JAMA* 1996; 275(10): 760.
- 53 Nilsson L, Kjellman NI, Bjorksten B. A randomized controlled trial of the effect of pertussis vaccines on atopic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152(8): 734-738.
- 54 Gruber C, Lau S, Dannemann A, Sommerfeld C, Wahn U, Aalberse RC. Down-regulation of IgE and IgG4 antibodies to tetanus toxoid and diphtheria toxoid by covaccination with cellular Bordetella pertussis vaccine. *J Immunol* 2001; 167(4): 2411-2417.
- 55 Mascart F, Hainaut M, Peltier A, Verscheure V, Levy J, Locht C. Modulation of the infant immune responses by the first pertussis vaccine administrations. *Vaccine* 2006; 25: 391-398.
- 56 Nilsson L, Kjellman NI, Bjorksten B. Allergic disease at the age of 7 years after pertussis vaccination in infancy: results from the follow-up of a randomized controlled trial of 3 vaccines. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157(12): 1184-1189.
- 57 Bremner SA, Carey IM, DeWilde S, Richards N, Maier WC, Hilton SR e.a. Timing of routine immunisations and subsequent hay fever risk. *Arch Dis Child* 2005; 90(6): 567-573.
- 58 McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. Vaccination and allergic disease: a birth cohort study. *Am J Public Health* 2004; 94(6): 985-989.
- 59 Bernsen RM, de Jongste JC, Koes BW, Aardoom HA, van der Wouden JC. Diphtheria tetanus pertussis poliomyelitis vaccination and reported atopic disorders in 8-12-year-old children. *Vaccine* 2005;
- 60 Offit PA, Quarles J, Gerber MA, Hackett CJ, Marcuse EK, Kollman TR e.a. Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics* 2002; 109(1): 124-129.
- 61 Koppen S, de Groot R, Neijens HJ, Nagelkerke N, van Eden W, Rumke HC. No epidemiological evidence for infant vaccinations to cause allergic disease. *Vaccine* 2004; 22(25-26): 3375-3385.
- 62 Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299(6710): 1259-1260.
-

- 63 Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000; 55 Suppl 1: S2-10.
- 64 Strachan DP, Harkins LS, Johnston ID, Anderson HR. Childhood antecedents of allergic sensitization in young British adults. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99(1 Pt 1): 6-12.
- 65 Kramer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet* 1999; 353(9151): 450-454.
- 66 Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000; 343(8): 538-543.
- 67 Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C e.a. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001; 322(7283): 390-395.
- 68 Kilpelainen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Farm environment in childhood prevents the development of allergies. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(2): 201-208.
- 69 Guarner F, Bourdet-Sicard R, Brandtzaeg P, Harsharnjit SG, McGuirk P, van Eden W e.a. Mechanisms of disease: the hygiene hypothesis revisited. *Nature Clinical Practice* 2006; 3: 275-284.
- 70 Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M e.a. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000; 320(7232): 412-417.
- 71 McCune A, Lane A, Murray L, Harvey I, Nair P, Donovan J e.a. Reduced risk of atopic disorders in adults with *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15(6): 637-640.
- 72 Cremonini F, Gasbarrini A. Atopy, *Helicobacter pylori* and the hygiene hypothesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15(6): 635-636.
- 73 Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997; 159(4): 1739-1745.
- 74 Cebra JJ. Influences of microbiota on intestinal immune system development. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(5): 1046S-1051S.
- 75 Bjorksten B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(3): 342-346.
- 76 Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(1): 129-134.
- 77 Siegrist CA. Neonatal and early life vaccinology. *Vaccine* 2001; 19(25-26): 3331-3346.
- 78 Adkins B, Leclerc C, Marshall-Clarke S. Neonatal adaptive immunity comes of age. *Nat Rev Immunol* 2004; 4(7): 553-564.
- 79 Pihlgren M, Tougne C, Bozzotti P, Fulurija A, Duchosal MA, Lambert PH e.a. Unresponsiveness to lymphoid-mediated signals at the neonatal follicular dendritic cell precursor level contributes to
-

- delayed germinal center induction and limitations of neonatal antibody responses to T-dependent antigens. *J Immunol* 2003; 170(6): 2824-2832.
- 80 Pihlgren M, Friedli M, Tougne C, Rochat AF, Lambert PH, Siegrist CA. Reduced ability of neonatal and early-life bone marrow stromal cells to support plasmablast survival. *J Immunol* 2006; 176(1): 165-172.
- 81 Belloni C, De Silvestri A, Tinelli C, Avanzini MA, Marconi M, Strano F e.a. Immunogenicity of a three-component acellular pertussis vaccine administered at birth. *Pediatrics* 2003; 111(5 Pt 1): 1042-1045.
- 82 Roduit C, Bozzotti P, Mielcarek N, Lambert PH, Del Giudice G, Loch C e.a. Immunogenicity and protective efficacy of neonatal vaccination against *Bordetella pertussis* in a murine model: evidence for early control of pertussis. *Infect Immun* 2002; 70(7): 3521-3528.
- 83 Lambert PH, Liu M, Siegrist CA. Can successful vaccines teach us how to induce efficient protective immune responses? *Nat Med* 2005; 11(4 Suppl): S54-S62.
- 84 Ramsay ME, McVernon J, Andrews NJ, Heath PT, Slack MP. Estimating *Haemophilus influenzae* type b vaccine effectiveness in England and Wales by use of the screening method. *J Infect Dis* 2003; 188(4): 481-485.
- 85 Trotter CL, McVernon J, Andrews NJ, Burrage M, Ramsay ME. Antibody to *Haemophilus influenzae* type b after routine and catch-up vaccination. *Lancet* 2003; 361(9368): 1523-1524.
- 86 Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004; 364(9431): 365-367.
- 87 Ajzen I. The theory of planned behavior. *Organizational Behavior and Human Decision Processes* 1991; 50: 79-211.
- 88 Bandura A. Social foundations of thought and action: a social cognitive theory. Englewood Cliffs: Prentice-Hall; 1986.
- 89 Paulussen ThGW, Lanting CI, Buijs GJ, Hirasing RA. Ouders over het Rijksvaccinatieprogramma: tevredenheid en vaccinatiebereidheid van ouders van jonge kinderen in Nederland. TNO; 2000: PG/JGD/2000.033.
- 90 Hardon AP, Streefland PH, de Melker H, Egers EM, Gerrits T. Acceptatie van vaccinatie onder allochtonen in Amsterdam en Arnhem: een verkennend onderzoek. Amsterdam: Faculteit der Politieke en Sociaal-Culturele Wetenschappen; 1998.
- 91 Timmermans DR, Henneman L, Hirasing RA, van der WG. Attitudes and risk perception of parents of different ethnic backgrounds regarding meningococcal C vaccination. *Vaccine* 2005; 23(25): 3329-3335.
- 92 Hak E, Schonbeck Y, de Melker H, van Essen GA, Sanders EA. Negative attitude of highly educated parents and health care workers towards future vaccinations in the Dutch childhood vaccination program. *Vaccine* 2005; 23(24): 3103-3107.
- 93 Petty RE, Cacioppo JT. The elaboration likelihood model of persuasion. In: Berkowitz L, editor. *Advances in experimental social psychology*, vol. 19. New York: Academic Press; 1986:
-

- 94 Swennen B, Van Damme P, Vellinga A, Coppieters Y, Depoorter AM. Analysis of factors influencing vaccine uptake: perspectives from Belgium. *Vaccine* 2001; 20 Suppl 1: S5-S7.
- 95 Schmitt HJ. Factors influencing vaccine uptake in Germany. *Vaccine* 2001; 20 Suppl 1: S2-S4.
- 96 Meszaros JR, Asch DA, Baron J, Hershey JC, Kunreuther H, Schwartz-Buzaglo J. Cognitive processes and the decisions of some parents to forego pertussis vaccination for their children. *J Clin Epidemiol* 1996; 49(6): 697-703.
- 97 Bonnani P, Bergamini M. Factors influencing vaccine uptake in Italy. *Vaccine* 2001; 20: S8-S12.
- 98 Taylor JA, Cufley D. The association between parental health beliefs and immunization status among children followed by private pediatricians. *Clin Pediatr (Phila)* 1996; 35(1): 18-22.
- 99 Gezondheidsraad. Plan de campagne: bevordering van gezond gedrag door massamediale voorlichting. Advies nr. 2006/16. Den Haag: Gezondheidsraad; 2006.
- 100 Rothman AJ, Martino SC, Bedell BT, Detweiler JB, Salovey P. The systematic influence of gain- and loss-framed messages on interest in use of different types of health behavior. *Personality and Social Psychology Bulletin* 1999; 25: 1355-1369.
- 101 Weinstein ND. Unrealistic optimism about susceptibility to health problems: conclusions from a community-wide sample. *J Behav Med* 1987; 10(5): 481-500.
- 102 Kahneman D, Tversky A. Prospect theory: an analysis of decision under risk. *Econometrica* 1979; 47: 263-291.
- 103 Schaalma H, Meerstens R, Kok G, Brug J, Hospers H. Theorieën en methodieken van verandering. In: Brug R, Schaalma H, Kok G, Meertens RM, van der Molen HT, editors. *Gezondheidsvoorlichting en gedragsverandering: een planmatige aanpak*. Assen: Van Gorcum & Comp. BV; 2000.
- 104 Chaiken S, Lieberman A, Eagly AH. Heuristic and systematic information processing within and beyond the persuasion context. In: Uleman JS, Bargh JA, editors. *Unintended thought: limits of awareness, intention and control*. New York: Guilford; 1989.
- 105 Petty RE, Cacioppo JT, Goldman R. Personal involvement as a determinant of argument based persuasion. *Journal of Personality and Social Psychology* 1981; 34
- 106 Leventhal H. A perceptual-motor theory of emotion. In: Berkowitz L, editor. *Advances in experimental social psychology*, vol. 17. New York: Academic Press; 1984.
- 107 Eagly A, Chaiken S. *The psychology of attitudes*. Forth Worth: Harcourt Brace Jovanovich; 1993.
- 108 Robbins FC. The history of polio vaccine development. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines* (fourth edition). Philadelphia: Saunders; 2004: 17-30.
- 109 Heymann DL, Sutter RW, Aylward RB. A global call for new polio vaccines. *Nature* 2005; 434(7034): 699-700.
- 110 Akker-van Marle ME, Rijnders ME, Dommelen P, Fekkes M, Wouwe JP, Amelink-Verburg MP e.a. Cost-effectiveness of different treatment strategies with intrapartum antibiotic prophylaxis to prevent early-onset group B streptococcal disease. *BJOG* 2005; 112(6): 820-826.
- 111 Wouters MGA. Preventie van neonatale infectie met groep B-streptokokken: onduidelijk welke strategie de beste is. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 151: 169-171.
-

- 112 Verweij M, Dawson A. Ethical principles for collective immunisation programmes. *Vaccine* 2004; 22(23-24): 3122-3126.
- 113 Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 2001; 344(12): 889-896.
- 114 Gezondheidsraad/Health Council of the Netherlands. Advies inzake rubellavaccinatie. Publicatie nr. 1984/13. Den Haag: Gezondheidsraad; 1984.
- 115 Raad voor de Volksgezondheid en Zorg. Zinnige en duurzame zorg. Advies nr. 06/06. Den Haag: Raad voor de Volksgezondheid en Zorg; 2006.
- 116 de Neeling JND. Kostenutiliteitsanalyse. Publicatie nr A03/01. Den Haag: Gezondheidsraad; 2003.
- 117 Oostenbrink JB, Bouwmans CAM, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek: methoden en richtlijnrijzen voor economische evaluatie in de gezondheidszorg. Amstelveen: 2004.
- 118 Gezondheidsraad. Ethische aspecten van kostenutiliteitsanalyse. In: Signalering ethiek en gezondheid 2005. Publicatie nr 2005/07-2. Den Haag: Gezondheidsraad; 2005:
- 119 Martin M, Michalek SM, Katz J. Role of innate immune factors in the adjuvant activity of monophosphoryl lipid A. *Infect Immun* 2003; 71(5): 2498-2507.
- 120 The Jordan Report 20th anniversary: accelerated development of vaccines 2002. <http://www.niaid.nih.gov/dmid/vaccines/jordan20/>
- 121 Vaccines (fourth edition). Plotkin, S. A. and Orenstein, W. A. Vaccines (fourth edition). Philadelphia: Saunders; 2004.
- 122 Jordan W. History and commentary. In: Heilman,C.; McInnes,P.; Landry,S. (eds.). The Jordan Report 20th anniversary: accelerated development of vaccines 2002. <http://www.niaid.nih.gov/dmid/vaccines/jordan20/>
- 123 Vaccines for the 21st century; a tool for decisionmaking. Stratton, K. R., Durch, J. S., and Lawrence, R. S. Vaccines for the 21st century; a tool for decisionmaking. Washington: Institute of Medicine; 2000.
- 124 Gezondheidsraad/Health Council of the Netherlands. Influenzavaccinatie: herziening indicatiestelling. Publicatie nr. 2007/07. Den Haag: Gezondheidsraad/Health Council of the Netherlands; 2007.
- 125 de Melker H, Berbers G, Hahne S, Rumke H, van den HS, De Wit A e.a. The epidemiology of varicella and herpes zoster in The Netherlands: implications for varicella zoster virus vaccination. *Vaccine* 2006; 24(18): 3946-3952.
- 126 ESPED. Varicella zoster virus infection: hospitalisations and complications in children and adolescents Germany, 2003-2004 (final report 2006). Düsseldorf: ESPED (Erhebungssystem Seltener Pädiatrischer Erkrankungen in Deutschland); 2006. Internet: http://www.esped.uni-duesseldorf.de/VZV_complications_Germany_2003_2004.pdf.
- 127 Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine* 2002; 20(19-20): 2500-2507.
-

- 128 Jumaan AO, Yu O, Jackson LA, Bohlke K, Galil K, Seward JF. Incidence of herpes zoster, before and after varicella-vaccination-associated decreases in the incidence of varicella, 1992-2002. *J Infect Dis* 2005; 191(12): 2002-2007.
- 129 Heining U, Seward JF. Varicella. *Lancet* 2006; 368(9544): 1365-1376.
- 130 Bulk S, Berkhof J, Bulkman NW, Zielinski GD, Rozendaal L, van Kemenade FJ e.a. Preferential risk of HPV16 for squamous cell carcinoma and of HPV18 for adenocarcinoma of the cervix compared to women with normal cytology in The Netherlands. *Br J Cancer* 2006; 94(1): 171-175.
- 131 Postma MJ, Bos JM, Beutels P, Schilthuis H, van den Hoek JA. Pharmaco-economic evaluation of targeted hepatitis A vaccination for children of ethnic minorities in Amsterdam (The Netherlands). *Vaccine* 2004; 22(15-16): 1862-1867.
- 132 Gaytan MA, Galama JM, Semmekrot BA, Melchers WJ, Sporken JM, Oosterbaan HP e.a. The incidence of congenital cytomegalovirus infections in The Netherlands. *J Med Virol* 2005; 76(1): 71-75.
- 133 Vlamincx BJM. Universiteit Utrecht. Invasive group A streptococcal disease: national epidemiology and genetic analysis (proefschrift Universiteit Utrecht). Utrecht: 2006.
- 134 Gezondheidsraad/Health Council of the Netherlands. Advies inzake het invoeren van een vaccinatieplicht en het effect daarvan op de inentingsgraad van de bevolking. Advies nr. 1974/11. Rijswijk: Gezondheidsraad; 1974.
- 135 Gezondheidsraad/Health Council of the Netherlands. Advies inzake poliomyelitis. Advies nr. 1982/16. Den Haag: Gezondheidsraad; 1982.
- 136 Gezondheidsraad/Health Council of the Netherlands. Poliomyelitis. Advies nr. 1995/19. Den Haag: Gezondheidsraad; 1995.
- 137 Nationale Raad voor de Volksgezondheid. Advies over het beleid inzake poliovaccinatie. Zoetermeer: Nationale Raad voor de Volksgezondheid; 1993.
- 138 Bradley P. Should childhood immunisation be compulsory? *J Med Ethics* 1999; 25(4): 330-334.
- 139 Dare T. Mass immunisation programmes: some philosophical issues. *Bioethics* 1998; 12(2): 125-149.
- 140 RIVM/CIB. Strategisch beleidsplan 2005-2009 en Werkplan 2006 Centrum Infectieziektebestrijding. Bilthoven: RIVM; 2005.
- 141 Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R e.a. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet* 2006; 368(9546): 1495-1502.
- 142 Heilman C, McInness P, Landry S (eds.). The Jordan Report 20th Anniversary; accelerated development of vaccines 2002. Heilman, C., McInnes, P., and Landry, S. Heilman C, McInness P, Landry S (eds.). The Jordan Report 20th Anniversary; accelerated development of vaccines 2002. National Institute of Allergy and Infectious Diseases; 2002.
- 143 Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Kottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994; 272(21): 1661-1665.
-

- 144 Postma MJ, Bos JM, Gennep Mv, Jager JC, Baltussen R, Sprenger MJ. Economic evaluation of influenza vaccinations; Assessment for The Netherlands. *Pharmacoeconomics* 1999; 16(1): 33-40.
- 145 Reinders A, Postma MJ, Govaert TM, Sprenger MJW. Kosteneffectiviteit van influenzavaccinatie in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141: 93-97.
- 146 Hak E, Bont J, Hoes AW, Verheij TJ. Prognostic factors for serious morbidity and mortality from community-acquired lower respiratory tract infections among the elderly in primary care. *Fam Pract* 2005; 22(4): 375-380.
- 147 Trijbels-Smeulders MAJM, de Jonge GA, Pasker-de Jong PCM, Gerards LJ, Adriaanse AH, van Lingen RA e.a. The epidemiology of neonatal group B streptococcal disease in the Netherlands before and after introduction of guidelines for prevention. In: Trijbels-Smeulders MAJM, editor. *Group B streptococcal disease: effect of the Dutch guidelines for prevention* (proefschrift Radboud Universiteit Nijmegen). Nijmegen: Radboud Universiteit Nijmegen; 2006: 49-59.
- 148 Hofhuis A, van der Giessen JWB, Borgstede FHM, Wielinga PR, Notermans DW, van Pelt W. De ziekte van Lyme in Nederland tussen 1994 en 2005: drievoudige toename van het aantal huisartsconsulten en verdubbeling van het aantal ziekenhuisopnames. *Infectieziekten Bulletin* 2007; 17: 238-240.
-

A	De adviesaanvraag
---	-------------------

B	Commissie en geraadpleegde deskundigen
---	--

C	Tabellen
---	----------

Bijlagen

De Adviesaanvraag

In september 2000 verscheen het rapport ‘Naar een vaccinatieprogramma voor Nederland in de 21^e eeuw’, waarin het RIVM een analyse maakte van relevante ontwikkelingen op het gebied van vaccins en vaccinatie voor de periode tussen 2000 en 2020. Voor alle beschikbare en verwachte vaccins werd gekeken naar te voorkomen ziektelast, doelmatigheid en inpasbaarheid in het RVP. Ook werd de noodzaak beoordeeld van aanpassing van de vaccins die destijds het RVP vormden en werden aanbevelingen gedaan voor handhaving en verbetering van de resultaten van het programma. Naar aanleiding van dat rapport vroeg de Minister van VWS de Gezondheidsraad op 29 september 2000 om advies met betrekking tot de volgende aspecten (brief nr. GZB/GZ 2.108.780):

- de wenselijkheid om nieuwe vaccins in te voeren in het RVP;
- de keuze voor specifieke vaccins en combinaties van vaccins; met speciale aandacht voor de te verwachten bijwerkingen;
- de leeftijd waarop de vaccins worden toegediend;
- de door het RIVM gehanteerde uitgangspunten bij het berekenen van de kosteneffectiviteit van de betreffende vaccins;
- het aantal injecties dat men op één moment kan geven gezien de acceptatie door de bevolking;
- het aantal vaccinaties dat men in zijn totaliteit kan geven gezien de werking van het immuunsysteem;
- de mogelijkheid/wenselijkheid om te stoppen met bepaalde onderdelen van het huidige RVP.

Omdat het RIVM-rapport en daarmee het gevraagde advies veelomvattend is, verzocht de toenmalige minister om het advies gefaseerd uit te brengen. Zij stelde voor om eerst te kijken naar het huidige vaccinatieprogramma en de periode tot 2010 en daarover advies uit te brengen. Daarna zou dan de periode tot 2020 aan bod kunnen komen.

De Commissie en geraadpleegde deskundigen

Commissie Herziening van het Rijksvaccinatieprogramma

- prof. dr. E.J. Ruitenberg, *voorzitter*
emeritus hoogleraar immunologie; Universiteit Utrecht; hoogleraar internationale volksgezondheid; Vrije Universiteit, Amsterdam
- drs. D.J.A. Bolscher
medisch adviseur Prepas, Entadministratie voor Gelderland en Overijssel-Flevoland, Deventer
- ir. G. van 't Bosch, *adviseur*
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
- prof. dr. W. van Eden
arts-microbioloog / hoogleraar veterinaire immunologie; Universiteit Utrecht
- dr. K. Groeneveld, *adviseur*
medisch immunoloog; Gezondheidsraad, Den Haag
- prof. dr. R. de Groot
hoogleraar kindergeneeskunde; Universiteit Nijmegen
- drs. S. Hahné, *adviseur* (februari-september 2006)
epidemioloog; Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
- prof. dr. J. Huisman
emeritus hoogleraar infectieziektenbestrijding, Rotterdam

- dr. H.E. de Melker, *adviseur* (juli 2003-januari 2006 en vanaf september 2006)
epidemioloog; Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
- dr. T.G.W.M. Paulussen
hoofd sector Gezondheidsbevordering; TNO Kwaliteit van Leven, Leiden
- dr. M.J. Postma
gezondheidseconoom; Rijksuniversiteit Groningen
- dr. F. Pijpers (tot juli 2006)
jeugdarts; GGD Amsterdam.
- prof. dr. J.J. Roord
hoogleraar kindergeneeskunde; Vrije Universiteit, Amsterdam
- prof. dr. J.L. Severens
hoogleraar *medical technology assessment*; Universiteit Maastricht en Academisch Ziekenhuis Maastricht
- prof. dr. B.H. Stricker
hoogleraar farmaco-epidemiologie; Erasmus Universiteit, Rotterdam
- prof. dr. S.P. Verloove-Vanhorick
hoogleraar preventieve en curatieve gezondheidszorg voor kinderen; Universiteit Leiden, TNO Kwaliteit van Leven, Leiden
- dr. H.P. Verbrugge
jeugdarts; Santpoort
- dr. M. Verweij
ethicus; Ethiek Instituut, Universiteit Utrecht
- dr. A.C.G. Voordouw, *adviseur*
arts, MPH; College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Den Haag
- dr. H.L. Zaaijer
arts-microbioloog; Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- dr. H. Houweling, *secretaris*
arts-epidemioloog; Gezondheidsraad, Den Haag

De commissie consulteerde de volgende personen en instanties:

- dr. T. Allavoine, Aventis Pasteur MSD, Lyon
 - drs. B. Bissumbhar, Consultancy Technology Transfer, Utrecht
 - dr. H. Bogaerts, GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart
 - prof. dr. P. van Damme, Universiteit Antwerpen
 - dr. van den Ende, Referentiecentrum Bacteriële Meningitis, Amsterdam
 - dr. B. Fritzell, Wyeth
 - M. Girard MD Msc, Versailles
-

- dr. D. Goldblatt, University College London Medical School, Londen
- prof. dr. N. Guiso, Institut Pasteur, Parijs
- prof. dr. J.D.F. Habbema, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam
- L. Hessel MD, Aventis Pasteur MSD, Lyon
- prof. dr. T. Jefferson, Cochrane Vaccines Field, Rome
- prof. dr. P.H. Lambert, Centre Medical Universitaire de Genève
- dr. B. Lee, Aventis Pasteur MSD, Lyon
- dr. E. Miller, Health Protection Agency, Londen
- Nederlands Vaccin Instituut, Bilthoven
- Nederlandse Vereniging Kritisch Prikken, Roosendaal
- dr. Th. van Oers, Bio Science Application International BV
- dr. J.T. Poolman, GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart
- dr. A.J. Reynolds, Department of Health, Londen
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
- dr. D.M. Salisbury, Department of Health, Londen
- dr. B. Soubeyrand, Sanofi Pasteur MSD, Lyon
- dr. E. Steyerberg, instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, Rotterdam
- H. Villard MD, Aventis Pasteur MSD, Brussel
- Ph. De Wals MD PhD, Institut national de santé publique du Québec, Montréal
- dr. C.G. Whitney, Centers for Disease Control, Atlanta
- dr. D. Wood, World Health Organization, Genève

Een voorlaatste versie van dit advies werd voor technisch commentaar voorgelegd aan het RIVM, het NVI en dr. H.C. Rümke.

Redactionele adviezen:

dr. P. Slot, Gezondheidsraad, Den Haag

Secretariële ondersteuning:

D. van Bladel, Gezondheidsraad, Den Haag

Opmaak advies:

M. Javanmardi, Gezondheidsraad, Den Haag

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

Tabellen

Huidige vaccinaties (tabellen 14A-B)

Potentiële nieuwe vaccinaties (tabellen 15A-C)

Tabel 14a Achtergrondgegevens over en toetsing aan criteria voor opname in publieke vaccinatieprogramma's van het huidige verwijzingen: 1,7,8,19,123,142)

Vaccinatie tegen	Difterie	Kinkhoest	Tetanus	Polio
bij	Alle kinderen	Alle kinderen	Alle kinderen	Alle kinderen
Vaccinatieschema	2,3,4,11 mnd, booster 4, 9 j.	2,3,4,11 mnd, booster 4 j.	2,3,4,11 mnd, booster 4, 9 j.	2,3,4,11 mnd, booster 4, 9 j.
<i>Achtergrond</i>				
Ziektebeeld(en)	Membraneuze laryngitis met stikken, ulcerende tracheëtis, toxisch oedeem in hals, burgemeestersnek, toxische verschijnselen (hartritmestoornissen, convulsies) vaak na een langer interval van 3 tot 6 weken wanneer ook de tweede sterftepiek optreedt; huiddifterie met ulcera (ook zeer besmettelijk)	Luchtweginfectie in twee stadia: eerst catarraal (gewone verkoudheid), dan weken tot maanden typische hoestaanvallen, vaak 's nachts, gevolgd door braken, kinken bij oudere kinderen; van kinderen jonger dan een j. sterft circa 1 op de 1000, 1 op de 500 heeft cerebrale restschade, 1 op de 100 convulsies tijdens aanval; restverschijnselen zijn bronchiëctasieën, maar geen verminderde longfunctie	Pijnlijke, gegenereerde spierspasmen, kaak-klem; overmatig zweten, koorts, hartrit-mestoornissen, ontregeling bloeddruk; neonatale tetanus	Meestal asymptomatisch; ziekte-asymptomatisch drager-schap; bij 5% geringe ziekteverschijnselen, bij 0,1-1% verlamming, aseptische meningitis of bulbair paralyse
Doel vaccinatie	Preventie difterie	Preventie ernstige vormen van kinkhoest	Preventie tetanus	Preventie kinderverlamming; eradicatie
Wijze van overdracht	Respiratoir	Respiratoir	Wondinfectie	Feco-oraal
Type vaccin (producent)	Geïnactiveerd gezuiverd difterietoxine (NVI)	Acellulair eiwitvaccin (GSK: pertussistoxine, pertactine, filamenteus hemagglutinine; SPMSD : idem+fimbriae)	Geïnactiveerd gezuiverd tetanustoxine (NVI)	Geïnactiveerd poliovirus type 1, 2 en 3 (NVI)
Sinds wanneer in RVP	Grootschalige vacc. sinds 1952, in RVP sinds 1957 als DwKT (alle jaarklassen geboren na 1945 opgeroepen voor vaccinatie), nu als DaKTPHib	Grootschalige vacc. sinds 1952, in RVP sinds 1957 als DwKT (alle jaarklassen geboren na 1945 opgeroepen voor vaccinatie), nu als DaKTPHib	Grootschalige vacc. sinds 1952, in RVP sinds 1957 als DwKT (alle jaarklassen geboren na 1945 opgeroepen voor vaccinatie), nu als DaKTPHib	Sinds 1957 (alle jaarklassen geboren na 1945 opgeroepen voor vaccinatie), nu als DaKTPHib

Invasieve infecties met <i>Hae-mophilus influenzae</i> type b	Bof	Mazelen	Rodehond (rubella)
Alle kinderen	Alle kinderen	Alle kinderen	Alle kinderen
2,3,4,11 mnd	14 mnd, 9 j.	14 mnd, 9 j.	14 mnd, 9 j.
Meningitis, sepsis, epiglottitis, pneumonie, sinusitis, otitis media, osteomyelitis, cellulitis, artritis	Acute virale infectie van luchtwegen, speekselklieren, testes en ovaria; soms pancreatitis en/of meningitis	Koorts, neusverkoudheid, hoest, conjunctivitis en huiduitslag; complicaties: longontsteking (3,8%), encefalitis (0,15%, tie van de foetus, vooral in eerste 12 weken, kan leiden tot congenitaal rubella syndroom (CRS: blindheid, doofheid en immuunstoornissen)	Vrijwel altijd onschuldige vlekjesziekte; vooral een probleem voor zwangere vrouwen: infectie van de foetus, vooral in eerste 12 weken, kan leiden tot congenitaal rubella syndroom (CRS: blindheid, doofheid en immuunstoornissen)
Preventie invasieve Hib-infecties (o.a. meningitis, sepsis, epiglottitis)	Preventie complicaties en restverschijnselen van bof (orchitis, meningitis, doofheid, steriliteit bij mannen)	Preventie mazelen; eliminatie	Preventie congenitaal rubella syndroom (CRS); eliminatie
Respiratoir	Respiratoir	Respiratoir	Respiratoir
Geconjugiseerd polysaccharidevaccin (SPMSD/NVI)	Levend verzwakt bofvirus (NVI)	Levend verzwakt mazelenvirus (NVI)	Levend verzwakt rubellavirus (NVI)
Sinds 1993, nu als DaKTPHib	Sinds 1987, als BMR	Sinds 1976, nu als BMR	Sinds 1974 als separaat vaccin voor 11-j. meisjes, sinds 1987 als BMR voor meisjes én jongens

Tabel 14a (vervolg)	D	aK	T	P
Specifieke problematiek	Na uiteenvallen USSR toegenomen risico op import uit Oost Europa, vooral mogelijk riskant voor ouderen (>50 j.) met laag antistofniveau	Ernstigste vormen van kinkhoest komen voor bij zeer jonge zuigelingen (< ½ j.), mogelijk toename van dergelijke gevallen door afnemende antistofniveaus bij moeders; sinds 1996 epidemische verheffingen door verminderde effectiviteit van het tot en met 2004 gebruikte cellulaire vaccin, samenhangend met de specifieke eigenschappen van dat vaccin en selectie van circulerende bacteriestammen die afwijken van die in het vaccin		Nederland is kwetsbaar voor introductie en verspreiding door concentraties van ongevaccineerden

Beoordeling

1. Gaat het om een ziekte die ernstig is voor individuen en die een omvangrijke groep treft?	Ja, difterie kan fataal verlopen; zonder vaccinatie zijn grote epidemieën mogelijk met aanzienlijke sterfte De laatste epidemie in Nederland deed zich voor 1942-1947 en veroorzaakte 224.000 ziektegevallen (geschatte sterfte 5%); sterfte afgenomen van 600 in 1947, 230 in 1948, 149 in 1953 tot 1 in 1962; de laatste endemische gevallen werden gediagnosticeerd 1962-1963; na 1970 zijn nog slechts enkele gevallen gerapporteerd	Ja, kinkhoest is gevaarlijk voor jonge kinderen; met name bij jonge, nog niet gevaccineerde zuigelingen kan het beloop ernstig zijn met overlijden als gevolg; de ziekte is ondanks vaccinatie in Nederland endemisch met epidemische verheffingen om de 2 tot 3 j. Aan het begin van de 20 ^e eeuw circa 1000 sterfgevallen en tienduizenden zieke kinderen per j.; sterfte rond 1950 teruglopen tot circa 100 per j.; 1964-1995 zes sterfgevallen en lage ziektelast; sinds 1996 4000-10.000 ziektegevallen, 250-500 ziekenhuisopnamen per j. en in totaal acht sterfgevallen gerapporteerd	Ja, tetanus heeft vaak een zeer ernstig beloop met een hoog sterftepercentage; tetanus is niet besmettelijk van mens tot mens; mede door vaccinatie is tetanus een zeldzame ziekte geworden; vóór alg. vaccinatie 20-30 ziekte-sterfgevallen per j.; nu nog slechts enkele gevallen per j. onder niet of onvolledig gevacc. personen geboren voor 1945; neonatale tetanus was in Nederland ook voor alg. vaccinatie geen probleem meer	Ja, in 0,1-1% van infecties blijvende verlamming; bestrijding zonder vaccinatie moeilijk doordat meeste infecties subklinisch verlopen; de epidemieën van kinderverlamming in 20 ^e eeuw ontstonden waarschijnlijk door verbeterde hygiëne en toename van gemiddelde leeftijd bij infectie; daarvóór ongecompliceerde gastro-intestinale infectie Aan het begin van de 20 ^e eeuw opkomst grote polio-epidemieën; laatste landelijke epidemie in 1956 met 2200 gevallen van kinderverlamming (ruim 70 sterfgevallen); laatste uitbraken 1978 (110 ziektegevallen, waarbij 1 sterfgeval) en 1993 (71 ziektegevallen, waarbij 2 sterfgevallen) onder niet-gevacc. religieus bezwaarden
--	---	--	--	---

Hib	B	M	R
In Verenigd Koninkrijk recent toename van Hib-infecties; mogelijke oorzaken: ontbreken aldaar van boostervaccinatie in tweede levensjaar of verminderde versterkende werking acellulaire kinkhoestvaccin t.o.v. vroegere cellulaire vaccin; in Nederland sinds 2002 toename vaccinfalen tot 19 in 2005 en invasieve infecties tot 49 in 2004; optreden van gevallen van hersenvliesontsteking door andere oorzaken zouden bij ouders, die niet weten dat deze aandoening ook door andere verwekkers veroorzaakt kan worden, ten onrechte vertrouwen in RVP kunnen ondermijnen	Eradicatie in principe mogelijk; recent vaccinfalen in diverse Europese landen, mogelijke door onvoldoende overeenkomst wilde en vaccinstammen	Nederland is kwetsbaar voor introductie en verspreiding door concentraties van ongevaccineerden	CRS is WHO-kandidaat voor eliminatie; Nederland is kwetsbaar door concentraties van ongevaccineerden
Ja, Hib-meningitis kent een hoge sterfte (2%) en ernstige restverschijnselen (9%); epiglottitis is acuut levensbedreigend vanwege verstikkingsgevaar. Vóór alg. vaccinatie belangrijkste oorzaak van meningitis: per j. circa 700 gevallen van invasieve infectie (meningitis, sepsis), 150-300 ziekenhuisopnamen; sterfte afgenomen van 6 in 1991, 4 in 1992, 3 in 1993 en 1994 tot 1 in 1995	Ja, alhoewel prognose in het algemeen goed is, ook in het geval van bofmeningitis of -encefalitis (0,4-1%), kwamen voor alg. vacc. relatief veel ziekenhuisopnamen voor; door vaccinatie is de ziekte zeldzaam geworden; infecties doen zich tegenwoordig voor op gem. hogere leeftijd, daardoor relatief vaak complicaties; vóór alg. vaccinatie kreeg iedereen de bof, gem. leeftijd 5-10 j., 300-800 gevallen bofmeningitis met ziekenhuisopname per j.; nu nog slechts sporadisch, minder dan 10 ziekenhuisopnamen per j.; in 2004 en 2005 meldingen van doorbraakinfecties met spec. variant van het virus onder middelbare scholieren	Ja, encefalitis en ernstige secundaire bacteriële infecties komen relatief vaak voor; ook aanzienlijk sterfte; door daling infectiedruk afname antistofniveaus bij vrouwen in vruchtbare leeftijd, waardoor verhoogd risico voor pasgeborenen; vóór alg. vaccinatie kreeg ieder kind mazelen, gem. leeftijd 2-3 j.; sterfte afgenomen van 2500 p.j. begin 20^e eeuw tot 1-14 p.j. vóór introductie algemene vacc. in 1976, sindsdien vrijwel nul; incidentie nu één van de laagste in Europa: <1 per miljoen in 1998; om de 5-7 j. epidemieën in ongevaccineerde gemeenschappen, laatste maal 1999/2000 (3292 gevallen, bij 16% complicaties en 3 sterfgevallen)	Ja, congenitaal rubellasyndroom vormt een ernstige bedreiging voor ongeboren kinderen; door algemene vaccinatie is dit ziektebeeld zeldzaam geworden; daardoor echter ook afname antistofniveaus bij vrouwen in vruchtbare leeftijd, waardoor verhoogd risico voor ongeboren kinderen; vóór alg. vaccinatie kreeg iedereen rode hond, gem. leeftijd 5-10 j.; ziekenhuisopnamen voor CRS gedaald van 40 in 1980 tot 10 p.j. begin jaren '90, nu minder dan één geval van CRS per j.; sept. 2004-sept. 2005 epidemie vnl. onder personen die vaccinatie weigerden op religieuze gronden, waaronder 32 zwangere vrouwen (15 gevallen van congenitale rubellavirusinfectie, waaronder 9 gevallen waarin de kinderen congenitale afwijkingen die met het congenitaal rubellasyndroom geassocieerd kunnen worden; in twee gevallen was intra-uteriene vruchtdood opgetreden)

Tabel 14a (vervolg)	D	aK	T	P
2. Staat vast dat gebruik van het vaccin tot een aanmerkelijke reductie van de ziektelast leidt?	Ja, de effectiviteit is gebleken op populatieniveau	Ja, in buitenlandse trials bedroeg de vaccinwerkzaamheid 80-85%; de effectiviteit van de booster op 4-j. leeftijd in Nederland is gebleken op populatieniveau; duur van de bescherming is beperkt, waardoor kinkhoest voorkomt bij oudere kinderen, volwassenen en kinderen die nog te jong zijn om gevaccineerd te zijn; tussen 1996 en 2005 is in Nederland gebruik gemaakt van een matig effectief vaccin	Ja, de effectiviteit is gebleken op populatieniveau; de bescherming op de lange termijn is niet goed bekend	Ja, de effectiviteit is gebleken op populatieniveau
3. Doen eventuele bijwerkingen belangrijke afbreuk aan de te behalen gezondheidswinst?	Nee, de bijwerkingen zijn i.h.a. lokaal en voorbijgaand, de frequentie is laag	Nee, de bijwerkingen zijn i.h.a. lokaal en voorbijgaand, de frequentie is laag	Nee, de bijwerkingen zijn i.h.a. lokaal en voorbijgaand, de frequentie is laag	Nee, de bijwerkingen zijn i.h.a. lokaal en voorbijgaand, de frequentie is laag
4. Staat de last van de afzonderlijke vaccinatie in redelijke verhouding tot de te behalen gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel?	Ja, de bescherming is goed en de vier doses van de basisvaccinatie en de twee herinneringsvaccinaties worden goed gespreid over de tijd toegediend	Ja, de bescherming is goed en de vier doses van de basisvaccinatie en de twee herinneringsvaccinaties worden goed gespreid over de tijd toegediend	Ja, de bescherming is goed en de vier doses van de basisvaccinatie en de twee herinneringsvaccinaties worden goed gespreid over de tijd toegediend	Ja, de bescherming is goed en de vier doses van de basisvaccinatie en de twee herinneringsvaccinaties worden goed gespreid over de tijd toegediend
5. Staat de last van het totale vaccinatieprogramma incl. deze vaccinatie in redelijke verhouding tot de te behalen gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel?	Ja, de vaccinatie maakt onderdeel uit van een combinatievaccin; op geen enkel moment zijn meer dan twee prikken nodig	Ja, de vaccinatie maakt onderdeel uit van een combinatievaccin; op geen enkel moment zijn meer dan twee prikken nodig	Ja, de vaccinatie maakt onderdeel uit van een combinatievaccin; op geen enkel moment zijn meer dan twee prikken nodig	Ja, de vaccinatie maakt onderdeel uit van een combinatievaccin; op geen enkel moment zijn meer dan twee prikken nodig; onbeschermden lopen enerzijds hoger risico door gemiddeld hoger leeftijd bij infectie, maar profiteren anderszijds van de verminderde viruscirculatie door het vaccinatieprogramma

Hib	B	M	R
Ja, in buitenlandse trials bedroeg de vaccinwerkzaamheid 95%; effectiviteit in Nederland is gebleken op populatieniveau; het is niet zeker dat de bescherming ook op langere termijn goed is, nu de circulatie van de bacterie verminderd is	Ja, in buitenlandse trials bedroeg de vaccinwerkzaamheid 91-96%; effectiviteit in Nederland is gebleken op populatieniveau; belang stamvariatie voor vaccin-effectiviteit onduidelijk	Ja, de effectiviteit is gebleken op populatieniveau	Ja, de effectiviteit is gebleken op populatieniveau
Nee, de bijwerkingen zijn i.h.a. lokaal en voorbijgaand, de frequentie is laag	Nee, de bijwerkingen zijn i.h.a. lokaal en voorbijgaand, de frequentie is laag	Nee, de bijwerkingen zijn i.h.a. lokaal en voorbijgaand, de frequentie is laag	Nee, de bijwerkingen zijn i.h.a. lokaal en voorbijgaand, de frequentie is laag
Ja, de bescherming is goed en de vier doses van de basisvaccinatie en de twee herinneringsvaccinaties worden goed gespreid over de tijd toegediend	Ja, de bescherming is al goed na de enkele dosis van de basisvaccinatie; de tweede dosis fungeert als tweede kans	Ja, de bescherming is al goed na de enkele dosis van de basisvaccinatie; de tweede dosis fungeert als tweede kans	Ja, de bescherming is al goed na de enkele dosis van de basisvaccinatie; de tweede dosis fungeert als tweede kans
Ja, de vaccinatie maakt onderdeel uit van een combinatievac-cin; op geen enkel moment zijn meer dan twee prikken nodig	Ja, de vaccinatie maakt onderdeel uit van een combinatievac-cin; op geen enkel moment zijn meer dan twee prikken nodig; onbeschermden lopen enerzijds hoger risico door gemiddeld hoger leeftijd bij infectie (ontsteking van testes=orchitis bij jongens), maar profiteren anderszins van de verminderde viruscirculatie door het vaccinatieprogramma	Ja, de vaccinatie maakt onderdeel uit van een combinatievac-cin; op geen enkel moment zijn meer dan twee prikken nodig	Ja, de vaccinatie maakt onderdeel uit van een combinatievac-cin; op geen enkel moment zijn meer dan twee prikken nodig; onbeschermden lopen enerzijds hoger risico door gemiddeld hoger leeftijd bij infectie (risico infectie ongeboren kind), maar profiteren anderszins van de verminderde viruscirculatie door het vaccinatieprogramma

Tabel 14a (vervolg)	D	aK	T	P
6. Is de verhouding tussen kosten en gezondheidswinst gunstig in vergelijking met die van andere mogelijkheden om door vaccinatie of preventie de ziekte last te verminderen?	Een analyse van de kosten-effectiviteitsverhouding heeft bij introductie van de vaccinatie in Nederland indertijd niet plaatsgevonden; aangezien vaccinatie in hoge mate effectief is en de kosten van vaccinatie betrekkelijk gering zijn, is aannemelijk dat de kosten-effectiviteitsverhouding gunstig is	Een analyse van de kosten-effectiviteitsverhouding heeft bij introductie van de vaccinatie in Nederland indertijd niet plaatsgevonden; ook bij de omschakeling van een cellulair naar acellulair vaccinatie in 2005 is geen onafhankelijke KEA uitgevoerd; gezien vaccinatie in hoge mate effectief is en de kosten van vaccinatie betrekkelijk gering zijn, is aannemelijk dat de kosten-effectiviteitsverhouding gunstig is	Een analyse van de kosten-effectiviteitsverhouding heeft bij introductie van de vaccinatie in Nederland indertijd niet plaatsgevonden; aangezien vaccinatie in hoge mate effectief is en de kosten van vaccinatie betrekkelijk gering zijn, is aannemelijk dat de kosten-effectiviteitsverhouding gunstig is	Een analyse van de kosten-effectiviteitsverhouding heeft bij introductie van de vaccinatie in Nederland indertijd niet plaatsgevonden; aangezien vaccinatie in hoge mate effectief is en de kosten van vaccinatie betrekkelijk gering zijn, is aannemelijk dat de kosten-effectiviteitsverhouding gunstig is
7. Wordt met de keuze voor deze vaccinatie op dit moment een (potentieel) urgent volksgezondheidsbelang gediend?	Ja, difterie is een ernstige infectieziekte met soms fataal beloop; mede door vaccinatie is de ziekte zeldzaam geworden; de recente toename van difterie in Oost-Europa benadrukt het belang van voortgaande vaccinatie	Ja, kinkhoest is vooral ernstig voor zeer jonge kinderen; na invoering van algemene vaccinatie is het aantal gevallen weliswaar zeer sterk gedaald, maar sinds ±1980 is er een wereldwijde toename door afnemende immuniteit bij oudere kinderen en volwassenen; het frequente voorkomen van kinkhoest ondanks vaccinatie vraagt om nieuwe benaderingen	Ja, tetanus is een ernstige infectieziekte waartegen effectieve en veilige vaccinaties mogelijk zijn	Ja, polio is een ernstige infectieziekte vooral bij oudere kinderen; door vaccinatie is de ziekte vrijwel uitgebannen; door consequente wereldwijde vaccinatie zou polio op korte termijn kunnen worden uitgeroeid

Hib	B	M	R
Ja, bij introductie en bij een vaccinprijs van 15 gulden per dosis (6,75 euro) schatte de Gezondheidsraad de kosten per gewonnen levensjaar op minder dan 25.000 gulden (11.250 euro)	Een analyse van de kosten-effectiviteitsverhouding heeft bij introductie van de vaccinatie in Nederland indertijd niet plaatsgevonden; aangezien vaccinatie in hoge mate effectief is en de kosten van vaccinatie betrekkelijk gering zijn, is aannemelijk dat de kosten-effectiviteitsverhouding gunstig is	Een analyse van de kosten-effectiviteitsverhouding heeft bij introductie van de vaccinatie in Nederland indertijd niet plaatsgevonden; aangezien vaccinatie in hoge mate effectief is en de kosten van vaccinatie betrekkelijk gering zijn, is aannemelijk dat de kosten-effectiviteitsverhouding gunstig is	Een analyse van de kosten-effectiviteitsverhouding heeft bij introductie van de vaccinatie in Nederland indertijd niet plaatsgevonden; aangezien vaccinatie in hoge mate effectief is en de kosten van vaccinatie betrekkelijk gering zijn, is aannemelijk dat de kosten-effectiviteitsverhouding gunstig is
Ja, tot de invoering van algemene vaccinatie was Hib de belangrijkste oorzaak van meningitis; het aantal invasieve Hib-infecties is sindsdien zeer sterk gedaald	Ja, bof zou door vaccinatie geëlimineerd kunnen worden, maar recent zijn in diverse landen uitbraken van bof bij eenmalig gevaccineerden geconstateerd	Ja, de sterfte aan mazelen bedraagt zo'n 1%, ook doen zich relatief vaak complicaties voor; Nederland is kwetsbaar door concentraties van ongevacineerden, lage antistofniveaus bij aanstaande moeders en het late tijdstip van de eerste vaccinatie; mazelen zou in principe geëlimineerd kunnen worden	Ja, rubella is weliswaar meestal onschuldig, maar kan bij het ongeboren kind het ernstige CRS veroorzaken; Nederland is kwetsbaar door concentraties van ongevacineerden en lage antistofniveaus bij aanstaande moeders; de WHO heeft het congenitale rubellasyndroom tot kandidaat voor eliminatie bestempeld

Tabel 14a (vervolg)	D	aK	T	P
<i>Advies</i>	Handhaven; bescherming door antistoffen in bevolking actief volgen; periodieke revaccinatie volwassenen onder huidige omstandigheden niet nodig	Handhaven; revaccinatie oudere kinderen en volwassenen of opname in preconceptie-advies overwegen; nog onduidelijk welke maatregelen nodig zijn om de zeer jonge zuigelingen voor wie de ziekte het gevaarlijkst is te beschermen; naar aanleiding van eerder advies van de commissie is onderzoek gestart naar de infectiebronnen van deze zeer jonge zuigelingen; de resultaten van dit onderzoek worden verwacht eind 2007	Handhaven; bescherming door antistoffen in bevolking actief volgen; periodieke revaccinatie volwassenen onder huidige omstandigheden niet nodig	Handhaven; proberen onbeschermd risicogroep te overtuigen van nut vaccinatie; periodieke revaccinatie volwassenen onder huidige omstandigheden niet nodig; in verband met internationaal overeengekomen doelstelling om polio uit te roeien heeft Nederland een speciale verantwoordelijkheid om de onbeschermd risicogroep van principieel bezwaarden te overtuigen van het nut van vaccinatie; de commissie adviseert activiteiten in dat kader onverminderd voort te zetten en waar mogelijk te intensiveren

Hib	B	M	R
Handhaven; onderzoeken of duur van bescherming (immunologisch geheugen) toereikend is bij verminderde circulatie bacterie; interferentie met andere vaccinaties onderzoeken; voorlichting geven over andere oorzaken hersenvliesontsteking	Handhaven; grotere inspanning doen om onbeschermd risicogroep van principieel bezwaarden te overtuigen van nut vaccinatie; de commissie raadt aan om onderzoek te doen naar genetische variatie om hel-derheid te verkrijgen in het verband tussen stamvariatie en vaccineffectiviteit; nader onderzoek gewenst naar de bijdrage van een veranderde timing van de eerste en de tweede dosis aan de effectiviteit van de vaccinatie	Handhaven; grotere inspanning doen om onbeschermd risicogroep van principieel bezwaarden te overtuigen van nut vaccinatie; nader onderzoek gewenst naar de bijdrage van een vroegere toediening van met name de eerste vaccindosis aan effectiviteit; effectiviteit van ander vaccinatieschema vergelijken met het alternatief om mazelenvaccinatie op te nemen in een preconceptieadvies	Handhaven; grotere inspanning doen om onbeschermd risicogroep van principieel bezwaarden te overtuigen van nut vaccinatie; invloed timing eerste en tweede dosis op effectiviteit onderzoeken; revaccinatie van vrouwen op vruchtbare leeftijd of opname in preconceptieadvies overwegen

Tabel 14b Achtergrondgegevens over en toetsing aan criteria voor opname in publieke vaccinatieprogramma's van het huidige verwijzingen: 1,7,8,19,123,142)

Vaccinatie tegen	Invasieve ziekte door meningokokken C	Hepatitis B	Hepatitis B
bij	Alle kinderen	Kinderen van draagsters	Kinderen van ouder(s) afkomstig uit risicoland
Vaccinatieschema	14 mnd	1989-1999: 3,4,5 en 11 mnd.; 1999-2003 2,3,4 en 11 mnd.; 2003-2006 2,4 en 11 mnd.; vanaf 2006 0,2,3,4,11 mnd.	2003-2006 2,4,11 mnd.; vanaf 2006 2,3,4 en 11 mnd.
<i>Achtergrond</i>			
Ziektebeeld(en)	Bij jonge kinderen vaak alleen ernstig algemeen ziekzijn: meningitis en restverschijnselen (epilepsie, doofheid, waterhoofd), sepsis en restverschijnselen (amputaties, orgaanbeschadiging)	Leveraandoening en geelzucht; zelden acuut fataal verloop (<1%); symptoomloos chronisch dragerschap vaker bij kinderen (10% bij 15j.); chronisch dragerschap resulteert in 1 op de 5 gevallen in levercirrose en -kanker	Leveraandoening en geelzucht; zelden acuut fataal verloop (<1%); symptoomloos chronisch dragerschap vaker bij kinderen 10% bij 15j.); chronisch dragerschap resulteert in 1 op de 5 gevallen in levercirrose en -kanker
Doel vaccinatie	Preventie van infecties door meningokokken C	Postexpositie-behandeling: preventie dragerschap en complicaties (levercirrose en -kanker)	Preventie hepatitis B en complicaties (dragschap, levercirrose en -kanker)
Wijze van overdracht	Respiratoir	Moeder op kind	Intensief contact met drager
Type vaccin (producent)	Geconjugerd poly-/oligosaccharidenvaccin (div. producenten)	Recombinant subunitvaccin (HBsAg; div. producenten)	Recombinant subunitvaccin (HBsAg; div. producenten)
Sinds wanneer in RVP	Sinds 2002, als separaat vaccin	Sinds 1989, als separaat vaccin; schema gewijzigd in 2003; vanaf 2006 als DaKTPHibHepB;	Sinds 2003, als separaat vaccin; vanaf 2006 als DaKTPHibHepB

Hepatitis B	Tuberculose	Influenza (griep)	Invasieve ziekte door pneumokokken
Risicogroepen: homoseksuele mannen, injecterende druggebruikers, hetero's met wisselende contacten	Kinderen van ouder(s) afkomstig uit risicolanden	Ouderen	Alle kinderen
Drie doses met 1 resp. 5 maanden tussentijd	6 mnd, intracutaan	Eén dosis elk jaar voorafgaand aan griepseizoen	2, 3, 4 en 11 mnd
Leveraandoening en geelzucht; Bij jonge kinderen vaak zelden acuut fataal verloop (<1%); symptoomloos chronisch dragerschap bij volwassenen (2-10%); chronisch dragerschap resulteert in 1 op de 5 gevallen in levercirrose en -kanker	asymptomatische infectie van lymfeklieren in mediastinum of niet-infectieuze longinfectie; gevaarlijk zijn echter meningitis, sepsis en andere vormen van extrapulmonale tuberculose	Griep; virale longontsteking; diverse aandoeningen van hart, hersenen, lever, en nieren; belangrijkste complicatie: longontsteking door secundaire bacteriële infectie; risicogroepen zijn ouderen en personen met long- en hartaandoeningen en suikerziekte; in winter aanzienlijke oversterfte bij ouderen	Ziekten van de slijmvliezen: middenoorontsteking, voorhoofdsholteontsteking, bronchopneumonie; invasieve met bacteriëmie gepaard gaande ziekten: sepsis, pneumonie en meningitis
Preventie hepatitis B en complicaties (levercirrose en -kanker)	Preventie ernstige extrapulmonale vormen van tuberculose	Preventie influenza en complicaties	Preventie invasieve infecties door pneumokokken
Seksueel, bloed-bloedcontact	Respiratoir	Respiratoir	Respiratoir
Recombinant subunitvaccin (HBsAg; div. producenten)	Levende verzwakte bovine tuberculosebacteriën (Bacille Calmette-Guérin, BCG, NVI)	Geïnactiveerd vaccin (diverse producenten)	Geconjugeerd polysacchariden-vaccin, 7-valent beschikbaar (Wyeth; dekkingsgraad 59-67% van invasieve pneumokokkenziekte), 10-valent vaccin GSK mogelijk beschikbaar in 2008 (±78%), 13-valent vaccin Wyeth ±2010
N.v.t.	Niet in RVP, regionaal georganiseerd door GGD/tuberculosebestrijding, als separaat vaccin	Nationaal Programma Grieppreventie sinds 1997, lokaal georganiseerd door huisartsen, verpleeghuisartsen en instellingsartsen, als separaat vaccin	Sinds 2006

Tabel 14b (vervolg)	MenC	HepB (kinderen draagsters)	HepB (kinderen risicolanden)
Specifieke problematiek	Langdurige bescherming is nodig vanwege de grote spreiding in de leeftijd waarop een risico op infectie bestaat; optreden van gevallen van hersenvliesontsteking door andere oorzaken zouden bij ouders, die niet weten dat deze aandoening ook door andere verwekkers veroorzaakt kan worden, ten onrechte vertrouwen in RVP kunnen ondermijnen	Curatief programma, om pragmatische redenen ondergebracht in RVP, dekingsgraad vooralsnog onvoldoende ⁵ ; uit een recente evaluatie van TNO blijkt dat een derde van de kinderen de immunisaties op een niet juist tijdstip kreeg toegediend	
<i>Beoordeling</i>			
1. Gaat het om een ziekte die ernstig is voor individuen en die een omvangrijke groep treft?	Ja, beloop kan ernstig en acuut zijn; vaak restverschijnselen; door clustering grote maatschappelijke repercussies Tussen 1999 en 2001 stijging van geregistreerd aantal patiënten van 50-100 p.j. naar 200-300 p.j.; pieken onder kinderen 0-5 j. en 15-18 j.; incidentie in 2001 1,7/100.000, na invoering vaccinatie gedaald tot 0,3/100.000 in 2003; door vaccinatie worden jaarlijks ca. 20 sterfgevallen en 10 gevallen met ernstige restverschijnselen voorkomen	Ja, vooral bij infectie op jonge leeftijd vaak chronische infectie met risico op complicaties en dragerschap; dragerschap is bron voor verdere verspreiding Per j. worden ten minste 1000 kinderen geboren uit HBsAg-positieve moeders (draagsters); j. in de gehele bevolking zonder vaccinatie zou dit leiden tot naar schatting 300 infecties en 270 gevallen van dragerschap; de dekking van het vaccinatieprogramma is onvolledig, zodat circa 200 infecties en 180 gevallen van dragerschap voorkomen worden	Ja, vooral bij infectie op jonge leeftijd vaak chronische infectie met risico op complicaties en dragerschap; dragerschap is bron voor verdere verspreiding Volgens een modelberekening ontstaan, zonder vaccinatie, per 1150-2550 infecties, waarvan 90-220 leiden tot chron. infectie en dragerschap; van de dragers zijn 27-36% jonger dan 15 j., vaccinatie op de zuigelingenleeftijd voorkomt dit
2. Staat vast dat gebruik van het vaccin tot een aanmerkelijke reductie van de ziektelast leidt?	Ja, de vaccinatie is zeer effectief gebleken op populatieniveau in o.a. Groot-Brittannië en Nederland ²⁴	Ja, de effectiviteit van de tussen 1989 en 2003 en sinds 2006 gebruikte vaccinatieschema's bedraagt 90-100%, afh. van de immunestatus van de moeder; het tussen 2003 en 2006 gebruikte schema was wetenschappelijk niet onderbouwd	Ja, in buitenlandse trials werden bij meer dan 95% van zuigelingen beschermende niveaus van antistoffen gevonden

HepB (risicogroepen)	Tbc (kinderen risicolanden)	Influ (ouderen)	Pn (kinderen)
Benadering van personen met verhoogd risico op infectie (homoseksuele mannen, injecterende druggebruikers, hetero's met wisselende contacten) is zeer arbeidsintensief en waarschijnlijk niet volledig		De jaarlijks wisselende virulentie en mate van match tussen circulerende en vaccinstammen maakt het moeilijk om tot algemeen geldende schattingen van ziektelast en vaccineffectiviteit te komen	Was bij het grote publiek niet erg bekend; introductie medio 2006 is mede daarom zorgvuldig begeleid; optreden van gevallen van hersenvliesontsteking door andere oorzaken zouden bij ouders, die niet weten dat deze aandoening ook door andere verwekkers veroorzaakt kan worden, ten onrechte vertrouwen in RVP kunnen ondermijnen
Ja, acute infectie kan ernstig beloop hebben; bij chronische infectie risico op complicaties; bij dragerschap bron voor verdere verspreiding Ca. 300 gevallen van acute doorgaans voorbijgaande infectie per j., chron. dragerschap onder volwassenen sterk afhankelijk van immigratie uit landen waar hepatitis B endemisch is	Ja, vooral bij jonge kinderen vaak acuut verlopende tuberculose leuze meningitis en sepsis; diagnose moeilijk en daardoor vaak te laat; tussen 1993 en 2003 werden 401 gevallen van tuberculose bij kinderen jonger dan 5 j. gediagnosticeerd, waarvan 18 gevallen van ernstige postprimaire tuberculose (16 hiervan behoorden tot de doelgroep voor deze vaccinatie, 5 waren gevaccineerd) (gegevens NTR/KNCV-tuberculosefonds)	Ja, aanzienlijke oversterfte tijdens epidemieën Jaarlijks ca. 2000 extra doden vnl. onder ouderen, naar schatting 3713 en 744 ziekenhuisdoden/100.000 ouderen met en zonder extra risicofactoren (hart- en vaatziekten, longziekten, diabetes)	Ja, beloop kan ernstig en acuut zijn; vaak restverschijnselen; grote ziektelast Per j. 20 sterfgevallen, 80 gevallen van meningitis, 160 van sepsis en 7500 van pneumonie onder kinderen 0-10 j.; de pas ingevoerde vaccinatie voorkomt per j. naar schatting 16 sterfgevallen, 56 gevallen van meningitis, 103 van sepsis, 1800 van longontsteking en 52.000 van middenoorontsteking onder kinderen 0-10 j.; vaccinatie voorkomt daarnaast naar schatting per j. 62 sterfgevallen, 29 gevallen van meningitis en 205 van sepsis in andere leeftijdsgroepen
Ja, in buitenlandse trials werd een werkzaamheid vastgesteld die varieerde van 80 tot 100%; de bescherming was vrijwel volledig bij personen die antistofgehaltes van meer dan 10mIE/ml ontwikkelden	Ja, volgens meta-analyses van buitenlandse trials is de werkzaamheid van de vaccinatie tegen ernstige extrapulmonale tuberculose ongeveer 75%	Ja, werkzaamheid onder andere afh. van mate van overeenkomst tussen epidemische stammen en vaccinstam; in een Nederlandse trial onder personen ouder dan 60 j. bedroeg de werkzaamheid tegen bevestigde influenza 50% (95%BI 39-65) ¹⁴³	Ja, werkzaamheid onder andere afh. van lokale verdeling serotypen; in buitenlandse trials bepaald op 93% (95%BI 81-98) voor meningitis/sepsis; effectiviteit in de bevolking ongeveer 90%; sterk effect van groepsimmunitet; het 10-valente vaccin heeft door gebruik van een <i>Haemophilus influenzae</i> -dragereiwit een sterk verbeterde effectiviteit tegen middenoorontsteking (33% tegen 6% voor het 7-valente vaccin)

Tabel 14b (vervolg)	MenC	HepB (kinderen draagsters)	HepB (kinderen risicolanden)
3. Doen eventuele bijwerkingen belangrijke afbreuk aan de te behalen gezondheidswinst?	Nee, de bijwerkingen zijn i.h.a. lokaal en voorbijgaand, de frequentie is laag; bij gestimuleerde passieve veiligheidsbewaking van de (inhaal)campagne in 2002 waren er op een totaal van bijna 3 miljoen vaccinaties 41 meldingen van ernstiger aard (o.a. heftige lokale reacties, stuipen, hoge koorts), waarvan de kinderen echter allen volledig herstelden	Nee, de bijwerkingen zijn i.h.a. lokaal en voorbijgaand, de frequentie is laag; onderzoek naar eventuele samenhang met multipele sclerose nog gaande; door vaccinatie voorkomen ziekte-last veel groter dan eventueel verhoogd risico op MS	Nee, de bijwerkingen zijn i.h.a. lokaal en voorbijgaand, de frequentie is laag; onderzoek naar eventuele samenhang met multipele sclerose nog gaande; door vaccinatie voorkomen ziekte-last veel groter dan eventueel verhoogd risico op MS
4. Staat de last van de afzonderlijke vaccinatie in redelijke verhouding tot de te behalen gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel?	Ja, de bescherming bij kinderen ouder dan een jaar is al goed na één dosis	Ja, het individuele belang van deze curatieve vaccinatie is zeer groot; de vijf doses worden gespreid over de tijd toegediend; bescherming na de volledige reeks is zeer goed	Ja, de vier doses worden gespreid over de tijd toegediend; bescherming na de volledige reeks is zeer goed; onderzoek naar effectiviteit van geringer aantal doses is gaande (drie doses zouden voor bescherming voldoende zijn; vierde dosis wordt gegeven i.v.m. logistieke voordelen)
5. Staat de last van het totale vaccinatieprogramma incl. deze vaccinatie in redelijke verhouding tot de te behalen gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel?	Ja, op geen enkel moment zijn meer dan twee prikken nodig	Ja, de doses op 2, 3, 4 en 11 mnd. maken onderdeel uit van een combinatievaccin; op geen enkel moment zijn meer dan twee prikken nodig	Ja, de vaccinatie maakt onderdeel uit van een combinatievaccin; op geen enkel moment zijn meer dan twee prikken
6. Is de verhouding tussen kosten en gezondheidswinst gunstig in vergelijking met die van andere mogelijkheden om door vaccinatie of preventie de ziekte-last te verminderen?	Ja, de kosten per gewonnen QALY werden bij introductie geschat op 2100 resp. 600 euro, van 4% resp. 0% discontering van gezondheidseffecten ²	Een analyse van de kosten-effectiviteitsverhouding heeft bij introductie van de vaccinatie in Nederland indertijd niet plaatsgevonden; dat was wel het geval bij de vaccinatie van kinderen uit risicolanden; naar analogie van de situatie daar oordeelde de Gezondheidsraad dat het aannemelijk is dat de kosten-effectiviteitsverhouding gunstig is	Ja, de Gezondheidsraad schatte de kosten van algemene vaccinatie tegen hepatitis B op de zuigelingenleeftijd op 9.000-28.000 euro per gewonnen levensjaar ⁴ ; de kosten-effectiviteitsverhouding van de gerichte vaccinatie van kinderen van ouders uit risicolanden zal nog aanmerkelijk gunstiger zijn; het RIVM doet op dit moment een modelanalyse waarin de kosten-effectiviteitsverhouding van de verschillende vaccinatiestrategieën tegen hepatitis B tegen met elkaar vergeleken worden (begin 2007 beschikbaar)

HepB (risicogroepen)	Tbc (kinderen risicolanden)	Influ (ouderen)	Pn (kinderen)
Nee, de bijwerkingen zijn i.h.a. lokaal en voorbijgaand, de frequentie is laag; onderzoek naar eventuele samenhang met multipele sclerose nog gaande; door vaccinatie voorkomen ziekte- last veel groter dan eventueel verhoogd risico op MS	Nee, de bijwerkingen zijn i.h.a. lokaal en voorbijgaand, de frequentie is laag	Nee, de bijwerkingen zijn i.h.a. lokaal en voorbijgaand, de frequentie is laag	Nee, de bijwerkingen zijn i.h.a. lokaal en voorbijgaand, de frequentie is laag
Ja, de vier doses worden gespreid over de tijd toegediend; bescherming na de volledige reeks is zeer goed; onderzoek naar effectiviteit van geringer aantal doses is gaande	Ja, het gaat om eenmalige injectie, waarvan de bescherming goed is	Ja, het gaat om een jaarlijkse injectie met voldoende bescherming	Ja, de vier doses worden gespreid over de tijd toegediend; bescherming na de volledige reeks is zeer goed; onderzoek naar effectiviteit van geringer aantal doses is gaande
Ja, de vaccinatie wordt niet tegelijkertijd met vaccinaties van het RVP toegediend	Ja, de vaccinatie wordt niet tegelijkertijd met andere vaccinaties van het RVP toegediend	Ja, de vaccinatie wordt niet tegelijkertijd met vaccinaties van het RVP toegediend	Ja, op geen enkel moment zijn meer dan twee prikken nodig
Nader te beoordelen; het RIVM doet op dit moment een modelanalyse waarin de kosten-effectiviteitsverhouding van de verschillende vaccinatiestrategieën tegen hepatitis B tegen met elkaar vergeleken worden (begin 2007 beschikbaar)	Nader te beoordelen (commissie BCG van de Gezondheidsraad)	Ja, in diverse analyses zijn de kosten per gewonnen levensjaar geschat op (veel) minder dan 20.000 euro (Postma e.a. 1820, Reinders 720-6570) ^{144,145}	Ja, afhankelijk van de discountingsvoet voor gezondheidseffecten (1,5 of 4,0%) werden de kosten per QALY door de Gezondheidsraad geschat op 10.300-14.500 euro ³

Tabel 14b (vervolg)	MenC	HepB (kinderen draagsters	HepB (kinderen risicolanden)
7. Wordt met de keuze voor deze vaccinatie op dit moment een (potentieel) urgent volksgezondheidsbelang gediend?	Ja, het gaat om een ernstige infectieziekte met grote maatschappelijke repercussies waartegen effectieve en veilige vaccinatie mogelijk is	Ja, deze kinderen hebben een kans van 15-90% op hepatitis B, een ernstige infectieziekte die in deze groep in verreweg de meeste gevallen een chronisch beloop heeft; deze ontwikkeling kan door vaccinatie vrijwel volledig worden tegengegaan	Ja, deze kinderen hebben een verhoogde kans op deze ernstige infectie die, gezien de leeftijd vaak in dragerschap zal resulteren; door effectieve en veilige vaccinatie vrijwel volledig te voorkomen
<i>Advies</i>	Handhaven; voorlichting geven over andere oorzaken hersenvliesontsteking	Handhaven; strikte begeleiding door in te stellen programma-commissie	Handhaven; bereik van de vaccinatie en lijst van risicolanden evalueren (RIVM)

HepB (risicogroepen)	Tbc (kinderen risicolanden)	Influ (ouderen)	Pn (kinderen)
Ja, het gaat om een ernstige in bijna 10% chronisch verlopende infectieziekte; bron voor verdere verspreiding; door effectieve en veilige vaccinatie vrijwel volledig te voorkomen	Ja, het gaat om een ernstige, vaak acuut verlopende en soms fatale infectieziekte; groten-deels door vaccinatie te voorko-	Ja, het gaat om een potentieel ernstige infectieziekte, vooral voor ouderen en personen met risicofactoren	Ja, het gaat om een potentieel ernstige infectieziekte, hoge ziektelast; door effectieve en veilige vaccinatie vrijwel volledig te voorkomen; door groepsimmunitet grote indirecte gunstige effecten in niet-gevaccineerde leeftijds-groepen, vooral ouderen
Analyse en rapportage RIVM afwachten, daarna separaat advies Gr	Separate evaluatie door Gezondheidsraad gaande; dat advies afwachten	Handhaven; de Gezondheidsraad is gevraagd te adviseren over verlaging leeftijdsgrens naar 50, vaccinatie van jonge kinderen en van risicogroepen (zie elders)	Handhaven; overgang op vaccins met grotere dekkingsgraad (effectiviteit) overwegen wanneer deze beschikbaar komen; voorlichting geven over andere oorzaken hersenvliesontsteking

Tabel 15a Toetsing van kandidaatvaccinaties aan criteria voor opname in publieke programma's (Algemene bronnen: Eerdere

Vaccinatie tegen	Waterpokken	Gordelroos	Hepatitis B	Invasieve ziekte door meningokokken B
bij	Alle kinderen	Ouderen	Alle kinderen	Alle kinderen
Beoordeeld(e) vaccinatie-schema('s)	Separaat vaccin of BMRV-vaccin, twee doses (14 mnd. en ongeveer 2 j.)	Eén dosis subcutaan	Als DaKTPHibHepB bij zuigelingen op 2, 3, 4 en 11 mnd., of als (twee à drie doses met (1 en) 5 maanden tussentijd op leeftijd 9 à 12 j.	Drie/vier doses: 2, (3,) 4 en 11 mnd.
<i>Achtergrond</i>				
Ziektebeeld(en)	Blaasjesziekte van de opperhuid met beperkte algemene verschijnselen; blaasjes kunnen bacterieel geïnfecteerd raken; risicogroepen voor complicaties: pasgeborenen (atrofie, neurale aandoeningen), kinderen met immuundeficiëntie (pneumonitis, hepatitis), zwangere vrouwen (heftiger beloop); bij reactivatie van virus ontstaat gordelroos, wat weer tot waterpokken bij kinderen kan leiden	Jeuk, pijn, blaasjes en roodheid in het verzorgingsgebied van een huidzenuw, vooral op de romp; soms blijvende veranderingen in het gevoel en hardnekkige pijnklachten in het aangedane gebied (postherpetische neuralgie; vooral bij oudere mensen; gordelroos wordt veroorzaakt door het waterpokkenvirus dat zich schuilt in zenuwknopen	Leveraandoening en geelzucht; symptomloos chronisch dragerschap vaker bij kinderen (10% op de leeftijd van 15 j.) dan bij volwassenen (4% bij 35j. en 2% bij 55j.); chronisch dragerschap resulteert in 1 op de 5 gevallen in levercirrose en -kanker	Bij jonge kinderen vaak alleen ernstig algemeen ziekzijn; soms acuut fataal verloop; meningitis en restverschijnselen (epilepsie, doofheid, waterhoofd), sepsis en restverschijnselen (amputaties, orgaanbeschadiging)
Doel vaccinatie	Preventie complicaties waterpokken	Preventie gordelroos en postherpetische neuralgie	Preventie hepatitis B en complicaties (levercirrose en -kanker)	Preventie infecties door meningokokken B
Wijze van overdracht	Respiratoir	Herinfectie vanuit zenuwknoop	Seksueel, bloed-bloedcontact	Respiratoir
Type vaccin en ontwikkelingsstadium (producent)	Levend verzwakt waterpokkenvirus, beschikbaar als separaat vaccin (GSK en SPMSD, niet gereg. in NI) en gecombineerd als BMRV (idem, Europ. registratie verwacht 2006)	Levend verzwakt waterpokkenvirus (hoge dosis), fase-II, (SPMSD), niet gereg. in NI	Recombinant subunitvaccin (HBsAg), beschikbaar (div. producenten)	Div. vaccinkandidaten in fase-I/II van onderzoek gebaseerd op principe van multivalente <i>outer membrane vesicles</i> (OMV) (NVI, HPA, Chiron, GSK) of recombinant eiwitten (Wyeth, Novartis); voorkomen van genetische varianten vergt aanpassing vaccin, wat tot problemen bij de registratie kan leiden

adviezen Gezondheidsraad en literatuurverwijzingen: ^{1,7,8,19,123,142}).

Influenza	Influenza	Kanker door infectie met humaan papilloma virus	Luchtweginfecties door respiratoir syncytieel virus
Alle kinderen	Personen ouder dan 50 j.	Alle kinderen, of alleen meisjes	Alle kinderen
Kinderen 6 mnd.-2 j. eerste jaar twee doses met 1 mnd. tussentijd, tweede jaar 1 dosis, voorafgaand aan griepseizoen, 6 mnd.-2 j.	Eén dosis elk jaar voorafgaand aan griepseizoen	Drie doses met 1 (of GSK-vaccin: 2) en 5 (4) mnd. tussentijd, op 11 à 12 j.	N.v.t.
Griep; virale longontsteking; diverse aandoeningen van hart, hersenen, lever, en nieren; belangrijkste complicatie: longontsteking door secundaire bacteriële infectie; risicogroepen zijn kinderen met long- en hartaandoeningen en suikerziekte	Griep; virale longontsteking; diverse aandoeningen van hart, hersenen, lever, en nieren; belangrijkste complicatie: longontsteking door secundaire bacteriële infectie; risicogroepen zijn ouderen en personen met long- en hartaandoeningen en suikerziekte; in winter aanzienlijke oversterfte bij ouderen	Afhankelijk van het HPV-type kunnen genitale wratten of premaligne lesies ontstaan; deze bepaalde omstandigheden en op termijn van 10-20 j. ontstaan in carcinoom van de baarmoederhals, anus, penis	Meestal milde infectie van de hogere luchtwegen (verkoudheid), bij jonge kinderen en ouderen relatief vaak gevolgd door infectie van de lagere luchtwegen (longontsteking, bronchiolitis); meest voorkomende oorzaak van ziekenhuisopname bij zuigelingen en ook een belangrijke oorzaak van ziekte en sterfte bij mensen met een immuunstoornis en bij ouderen
Preventie influenza en complicaties	Preventie influenza en complicaties	Preventie kanker door HPV-infectie	Preventie van complicaties van infectie met RSV
Respiratoir	Respiratoir	Seksueel	Respiratoir
Geïnactiveerd vaccin, diverse producenten	Geïnactiveerd vaccin, diverse producenten	Met DNA-recombinanttechnieken geproduceerde <i>virus like particles</i> (VLP's), SPMSD-vaccin (HPV6+11+16+18 gereg., GSK-vaccin (HPV16+18) reg. verwacht 2007	Subunit vaccins voorbij fase 1 (Wyeth, SPMSD, Pierre Fabre) of fase 2 (Pierre Fabre), levend verzwakte vaccins (fase 1, NVI, NIH)

Tabel 15a (vervolg)	Waterpokken	Gordelroos	HepB (alle kinderen)	MenB
Specifieke problematiek	Epidemiologie hangt samen met die van gordelroos; moet in samenhang beoordeeld worden		Algemene vaccinatie tegen hepatitis B is een prioriteit voor de WHO	Net als bij Hib, pneumokokken verdient het aanbeveling de invloed van vaccinatie op dragerschap systematisch te onderzoeken

Beoordeling

1. Gaat het om een ziekte die ernstig is voor individuen en die een omvangrijke groep treft?	Nee, waterpokken treft weliswaar vrijwel gehele jaarklassen van kinderen, maar is zelden ernstig; de complicaties van en sterften gevolge van waterpokken worden mogelijk echter onderschat doordat waterpokken bij complicaties niet altijd als onderliggende aandoening geregistreerd wordt in ziekenhuisregistratie. 1-4 sterfgevallen gerapporteerd per j., ziekenhuisopnamen 1,3/100.000 (hoofddiagnose) en 2,3/100.000 (incl. nevendiagnose), d.i. lager dan omringende landen; vergeleken met omringende landen ligt de leeftijdspek bij waterpokken in Nederland relatief vroeg	Ja, gordelroos kan ernstig en zeer invaliderend zijn; het beloop is vaak langdurig Gem. 18 sterfgevallen per j., ziekenhuisopnamen 2,7/100.000 (hoofddiagnose) en 5,4/100.000 (incl. nevendiagnose)	Ja, acute infectie kan ernstig beloop hebben; bij chronische infectie risico op complicaties; bij dragerschap bron voor verspreiding Ca. 300 gevallen van acute doorgaans voorbijgaande infectie per j. (3,1/100.000 mannen en 0,9/100.000 vrouwen), chron. dragerschap onder volwassenen sterk afhankelijk van immigratie uit landen waar hepatitis B endemisch is	Ja, beloop kan ernstig en acuut zijn; vaak restverschijnselen; door clustering grote maatschappelijke repercussies Golvend beloop met cyclus 10-15 j.: 200-600 gevallen van invasieve ziekte (meningitis, sepsis) p.j.; gemiddeld 490 p.j. tussen 1993 en 1999; 417 patiënten in 2000, 421 in 2001, 374 in 2002, 294 in 2003, 238 in 2004 en 207 in 2005; aantal sterfgevallen niet precies bekend, maar ongeveer 10%
--	---	--	--	--

Influ (alle kinderen)	Influ (> 50 j.)	HPV	RSV
		Er bestaan ongeveer 100 HPV-typen, waarvan ten minste 13 kankerverwekkend; de verdeling van hoogrisico-typen varieert sterk (Afrika ten Z. van Sahara 18%, Europa 4%); HPV16 en HPV18 veroorzaken ongeveer 2/3 van BHK; door opname van HPV6 en HPV11 kan werkzaamheid vaccin uitgebreid worden tot genitale wratten; natuurlijk beloop en interactie tussen types niet goed bekend, vaak spontane regressie; oorzaken maligne ontaarding onbekend; gezien lange incubatietijd is langdurige werkzaamheid vaccin vereist	Eerdere vaccinkandidaat op basis van m.b.v. formale geïm-actieveerd virus verergerde ziektebeeld (<i>enhancement</i>)
Ja, bij een door het Julius Centrum uitgevoerd onderzoek werd bij kinderen jonger dan 2 jaar een overmaat aan ziekenhuisopnames (79 tot 271 per 100.000 personen per winter) en huisartsbezoeken (520 tot 6578 per 100.000 personen per winter) gevonden; het grootste deel hiervan betrof kinderen tussen 0 en 6 maanden; er was geen sprake van een overmaat aan sterfte ¹²⁴	In onderzoek uitgevoerd door het Julius Centrum i.o.v de Gezondheidsraad werd bij 50 tot 65 jarigen een oversterfte gevonden van tussen de 3,8 en 7,6 per 100.000 personen per winter; de oversterfte deed zich met name voor bij 60 tot 65 jarigen: 7,7 - 16 per 100.000 pers. per winter, d.w.z. een overmaat van 63 tot 132 sterfgevallen per winter; overmaat aan ziekenhuisopnames tussen de 17,7 en 38,0 per 100.000 pers. per winter (bij 60-65 jarigen: 26,1 - 66,2/ 100.000 pers./ winter, d.w.z. een overmaat van 130 - 327 ziekenhuisopnames per winter) ¹²⁴	Ja, weliswaar zijn ziektelast en sterfte door het huidige screeningsprogramma al sterk gedaald, maar deze zijn nog steeds aanzienlijk Per j. 600-700 vrouwen met baarmoederhalskanker (BHK), 200-250 sterfgevallen; gestandaardiseerde incidentie BHK tussen 1989 en 2003 gedaald van 9,1 tot 6,2 per 100.000, gestandaardiseerde sterfte van 3,3 tot 2,0 per 100.000 vrouwen Bij mannen veroorzaakt HPV kanker van de penis; de incidentie van kanker van de anus is bij homoseksuele mannen in dezelfde orde van grootte als die van BHK bij vrouwen	Ja, RSV-infectie is een belangrijke oorzaak van ernstige pneumonie en ziekenhuisopname bij jonge kinderen In de periode 2000-2004 gem. 526 ziekenhuisopnamen i.v.m. pneumonie en naar schatting 1700 i.v.m bronchiolitis onder kinderen 0-4 j. per j.

Tabel 15a (vervolg)	Waterpokken	Gordelroos	HepB (alle kinderen)	MenB
2. Staat vast dat gebruik van het vaccin tot een aanmerkelijke reductie van de ziektelast leidt?	Ja, vaccinwerkzaamheid tegen ernstige waterpokken bedroeg in buitenlands onderzoek 90%	Nog niet met zekerheid te bepalen; de effectiviteit was hoog in een Amerikaanse trial	In buitenlandse trials werden bij meer dan 95% van zuigelingen beschermende niveaus van antistoffen gevonden; de te bereiken reductie van de ziektelast in Nederland is niet bekend	Nee, nog niet te bepalen
3. Doen eventuele bijwerkingen belangrijke afbreuk aan de te behalen gezondheidswinst?	Mogelijk: weliswaar zijn de bijwerkingen i.h.a. lokaal en voorbijgaand en is de frequentie ervan laag, maar het is nog niet duidelijk wat de effecten zijn op gordelroos: de incidentie daarvan zal mogelijk toenemen	Nog niet bekend	De bijwerkingen zijn i.h.a. lokaal en voorbijgaand, de frequentie is laag; onderzoek naar eventuele samenhang met multipale sclerose nog gaande	Nog niet te bepalen
4. Staat de last die een individu ondervindt door de afzonderlijke vaccinatie in redelijke verhouding tot de te behalen gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel?	Niet zeker: de belasting is beperkt, maar dat geldt waarschijnlijk ook voor de te behalen gezondheidswinst	Nog niet te beoordelen, omdat de effectiviteit nog niet vaststaat; de belasting van een eenmalige injectie is beperkt, de potentieel behalen gezondheidswinst aanzienlijk	Niet zeker: de belasting van de uit twee à drie doses bestaande vaccinatie is beperkt, de te behalen gezondheidswinst echter in het algemeen ook is beperkt, de te behalen gezondheidswinst aanzienlijk	Nog niet te beoordelen, omdat de effectiviteit nog niet vaststaat; de belasting van de uit drie à vier doses bestaande vaccinatie reeks is beperkt, de te behalen gezondheidswinst aanzienlijk
5. Staat de last die een individu ondervindt door het totale vaccinatieprogramma in redelijke verhouding tot de te behalen gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel?	Niet zeker: voor deze vaccinatie is een extra, injectie nodig; de gezondheidswinst is waarschijnlijk beperkt; zie ook bij 3	Nog niet te beoordelen, omdat de effectiviteit nog niet vaststaat; deze separate injectie wordt niet tegelijkertijd met andere vaccinaties	Nog niet te beoordelen, omdat de effectiviteit nog niet vaststaat;	Nog niet te beoordelen, omdat de effectiviteit nog niet vaststaat; bij combinatievaccin met pneumokokken of MenC geen extra injecties nodig

Influ (alle kinderen)	Influ (> 50 j.)	HPV	RSV
Nee, er is geen overtuigend bewijs voor werkzaamheid of effectiviteit in deze doelgroep; werkzaamheid bovendien afhankelijk van de 'match' tussen vaccinstam en circulerende stammen, die van jaar tot jaar kan variëren	Dat is alleen aannemelijk voor de leeftijdsgroep ouder dan 60j. (werkzaamheid aangetoond bij personen 18-65 j.; ernstige ziektelast bij personen ouder dan 60 j.); werkzaamheid bovendien afhankelijk van de 'match' tussen vaccinstam en circulerende stammen, die van jaar tot jaar kan variëren	Nee, weliswaar is de bescherming tegen infectie en vroegcarcinomateuze aan- doeningen hoog, maar het onderzoek naar de werkzaam- heid tegen BHK zelf is nog gaande; vaccinatie mogelijk ook effectief tegen kanker van penis en anus	Nee, nog niet te bepalen
Bijwerkingen zijn bij kinderen slechts zeer beperkt onderzocht ¹²⁴	Nee, de bijwerkingen zijn i.h.a. lokaal en voorbijgaand, de fre- quentie van ernstige bijwerkin- gen is laag ¹²⁴	In het veiligheidsonderzoek met deze vaccins, dat nog van betrekkelijk geringe omvang is (SPMSD 16000 deelnemers) en waarin de follow-up (tijdsduur) beperkt was, zijn geen belang- rijke veiligheidsproblemen gebleken; voor toepassing in een publiek programma zijn meer gegevens nodig; vaccina- tie zou een niche voor niet- vaccingerelateerde HPV-typen kunnen creëren	Nog niet te bepalen
Nee, gezien onbewezen effecti- viteit	Alleen bij personen 60j. en ouder, aangezien ziektelast alleen in die leeftijdsgroep aan- zienlijk is	Nog niet te beoordelen, omdat de effectiviteit nog niet vast- staat; de duur van de bescher- ming is nog onbekend, mogelijk zijn herhalingsinjec- ties nodig; in een gecombineerd vaccinatie-screeningspro- gramma kan vaccinatie mogelijk veel foutpositieve uitslagen van de screening en daarmee samenhangende ver- ontrusting voorkomen	Nog niet te bepalen
Nee, gezien onbewezen effecti- viteit	Alleen bij personen 60j. en ouder, aangezien ziektelast alleen in die leeftijdsgroep aan- zienlijk is	Nog niet te beoordelen, omdat de effectiviteit nog niet vast- staat; op de leeftijd van 11 à 12 j. worden geen andere vaccina- ties toegediend; mocht besloten worden tot algemene vacci- natie tegen hepatitis B op die leeftijd, dan zou moeten wor- den nagegaan of een com- binatievaccin tegen HPV en hepatitis B mogelijk is	Nog niet te bepalen

Tabel 15a (vervolg)	Waterpokken	Gordelroos	HepB (alle kinderen)	MenB
6. Is de verhouding tussen kosten en gezondheidswinst gunstig in vergelijking met die van andere mogelijkheden om door vaccinatie of preventie de ziekte last te verminderen?	Nader te bepalen; in de meeste onderzoeken waarin ook indirecte (niet-medische) kosten werden meegenomen, werden kostenbesparingen gevonden; de baten bestaan vooral uit minder verlies aan arbeidsproductiviteit van de ouders	Nog niet te bepalen	De Gezondheidsraad schatte de kosten van algemene vaccinatie tegen hepatitis B op de zuigelingeleeftijd op 9.000-28.000 euro per gewonnen levensjaar ⁴ ; het RIVM doet op dit moment een modelanalyse waarin de kosten-effectiviteitsverhouding van de verschillende vaccinatiestrategieën tegen hepatitis B tegen met elkaar vergeleken worden (begin 2007 beschikbaar)	Onzeker, gezien het dalende aantal ziektegevallen; het RIVM heeft geschat dat, bij het huidige aantal ziektegevallen en een vaccinprijs van 10 euro per dosis, de kosten-effectiviteitsverhouding ongeveer 42.000 euro per QALY bedraagt ⁸
7. Wordt met de keuze voor deze vaccinatie op dit moment een (potentieel) urgent volksgezondheidsbelang gediend?	Nee, waterpokken zijn meestal onschuldig; het is onzeker hoe vaccinatie ingrijpt in het dynamische evenwicht tussen waterpokken en gordelroos; veel ouders zien geen noodzaak in vaccinatie	Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen
<i>Advies</i>	De commissie beveelt aan de vaccinatie opnieuw te beoordelen, zodra de aanvullende gegevens over de frequentie van complicaties die in 2006-2007 verzameld worden, beschikbaar zijn	De commissie beoordeelt vaccinatie tegen gordelroos als potentieel belangrijke interventie; de vaccinatie is echter niet makkelijk inpasbaar in het huidige RVP; herbeoordelen binnen 2 jaar	Uitkomsten van de kosteneffectiviteitsanalyse van het risicogroepenbeleid, die op dit moment wordt uitgevoerd door het RIVM, afwachten; mede op basis daarvan zal de Gezondheidsraad adviseren over de wenselijkheid van algemene vaccinatie tegen hepatitis B	Vaccinontwikkeling stimuleren; de vaccinatie dient te worden herbeoordeeld wanneer zich relevante ontwikkelingen voordoen, maar in ieder geval over 2 à 3 jaar

Influ (alle kinderen)	Influ (> 50 j.)	HPV	RSV
Nee, gezien onbewezen effectiviteit	Ja, in aansluiting op het overmaatonderzoek is tevens een kosteneffectiviteitsstudie uitgevoerd door het Julius Centrum; hieruit volgt dat vaccinatie van de gehele groep naar verwachting zo'n € 9.000 tot € 28.000 per gewonnen levensjaar kost (incl. kosten door productiviteits-verliezen); deze kosten liggen bij 60 tot 65 jarigen naar verwachting ongeveer tussen de € 4.000 en € 16.000 per gewonnen levensjaar ¹²⁴	Nader te bepalen; omdat in de huidige vaccins slechts twee HPV-types zijn opgenomen die tezamen ongeveer 75% van alle BHK veroorzaken in NL, moet het screeningsprogramma gehandhaafd worden; in (kosten)effectiviteitsanalyses moet vaccinatie vergeleken worden met mogelijke verbeteringen van het screeningsprogramma (HPV-tot 65 jarigen naar verwachting diagnostiek, <i>self sampling</i>); de kosten-effectiviteitsverhouding van vaccinatie is nog niet bekend	Nog niet te bepalen
Nee, gezien onbewezen effectiviteit	Alleen voor personen van 60j. en ouder	Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen
Effectiviteit van vaccinatie in deze groep nader onderzoeken; voor gedetailleerde bespreking zie apart advies van de Gezondheidsraad over griepvaccinatie ¹²⁴	Leeftijdsindicatie voor griepvaccinatie verlagen naar 60 j. ; voor gedetailleerde bespreking zie apart advies van de Gezondheidsraad over griepvaccinatie ¹²⁴	De commissie beoordeelt HPV-vaccinatie als een potentieel zeer belangrijke interventie; er zijn echter nog veel resterende vragen; vervolgonderzoek van de effectiviteitstrials en modelonderzoek naar vaccinatie-strategieën (optimale leeftijd voor vaccinatie, vaccinatie van alleen meisjes of ook van jongens) en kosten-effectiviteit kan deze onzekerheden deels wegnemen of expliciteren; de commissie raadt aan om onderzoek te doen uitvoeren naar de regionale verspreiding van HPV-typen, modellering van vaccinatiestrategieën, onafhankelijke kosten-effectiviteitsanalyse en acceptatie van de vaccinatie in de bevolking; gezien de complexiteit van dit vraagstuk raadt zij aan een separate adviescommissie in te stellen	Vaccinonderzoek stimuleren; nagaan van de mogelijkheden van vaccinatie van de moeder, opname in preconceptie-advies en vaccinatie ouderen; herbeoordelen wanneer zich relevante ontwikkelingen voordoen, maar in ieder geval over 2 à 3 j.

Tabel 15b Toetsing van kandidaatvaccinaties aan criteria voor opname in publieke programma's (vervolg) (Algemene bronnen:

Vaccinatie tegen	Diarree door rotavirus	Tuberculose	Infecties door herpes simplex virus type 2
bij	Alle kinderen	Alle kinderen	Alle kinderen
Beoordeeld(e) vaccinatieschema('s)	Oraal, twee doses (GSK) of drie doses (SPMSD) met tussenperiode van min. 3 weken in eerste levensmaanden	Eén dosis, intracutaan op 6 mnd	Nog niet te bepalen
<i>Achtergrond</i>			
Ziektebeeld(en)	Diarree, koorts en overgeven; bij ernstige vorm uitdroging	Longtuberculose, meningitis en andere vormen van extrapulmonale tuberculose	Slijmvliesontstekingen, pijn, blaasvorming en verzwering, meestal in de genitaalstreek; bij pasgeborenen kunnen neurologische aandoeningen en sterfte optreden door aantasting van hersenen en organen, vooral als de moeder voor de eerste keer geïnfecteerd raakt
Doel vaccinatie	Preventie ernstige gastro-enteritis bij kinderen 0-5 j.	Preventie tuberculose	Preventie van herpes bij pasgeborenen en van genitale infecties bij volwassenen
Wijze van overdracht	Feco-oraal	Respiratoir	Seksueel
Type vaccin en ontwikkelingsstadium (producent)	Humaan monovalent kruisreagerend G1P[8]-vaccin (GSK), bovendien pentavalent niet-kruisreagerend G1/G2/G3/G4/P[8]-vaccin (SPMSD) beproefd in grootschalige trials en inmiddels geregistreerd	Levend verzwakte bacterie, beschikbaar (NVI)	Glycoproteïne subunitvaccins (gD, GSK), fase 3
Specifieke problematiek	Eerder vaccin tegen rotavirusinfecties uit handel genomen i.v.m. optreden intussusceptie (opstropen van de darm), bleek later vooral samen te hangen met hogere leeftijd waarop vaccin toegediend werd; onbekend welke serotypen in NL circuleren, wereldwijd circuleert G9-serotype, maar implicatie hiervan niet bekend	Preventie van tuberculose is belangrijker geworden door opkomst HIV-epidemie en toename van gevallen van multiresistentie (MDR-TB)	

Eerdere adviezen Gezondheidsraad en literatuurverwijzingen: ^{1,7,8,19,123,142}).

Hepatitis A	Infecties door cytomegalovirus	Invasieve infecties door pneumokokken	Pokken
Alle kinderen	Alle kinderen, of alleen meisjes	Ouderen	Alle kinderen
Twee doses met 6-12 mnd tussentijd op kinderleeftijd	Drie doses, op 11- à 12-jarige leeftijd	Eén dosis	Eén dosis, intracutaan
Algehele malaise, geelzucht; meestal milde verschijnselen; bij volwassenen soms leverfalen	Koorts, keelontsteking, klierzwelling; vooral gevaarlijk in het geval van eerste infectie bij zwangere vrouw, leidt bij 10-20 % van de pasgeborenen tot sterfte, retardatie, doofheid of slechthoortendheid	Invasieve met bacteriëmie gepaard gaande ziekten: sepsis, pneumonie en meningitis	
Preventie van hepatitis A en complicaties bij volwassenen	Preventie van ernstige neurologische aandoeningen bij pasgeborenen na infectie van de moeder tijdens zwangerschap	Preventie bacteriële pneumonie vooral na influenza, sepsis	Preventie herintroductie pokken
Feco-oraal	Borstvoeding, horizontaal	Respiratoir	Direct contact met huidlesies of respiratoire uitscheiding, beddengoed
Gedood virus, beschikbaar (div. producenten)	Levend verzwakte en subunit kandidaatvaccins in fase 1 en fase 2-onderzoek; correlaten van bescherming niet precies bekend; reactivering en infectie met andere stammen ondanks antistoffen; antistoffen en cellulaire immuniteit verminderen ernst ziekte; maternale immuniteit belangrijk	Polysaccharidenvaccin, beschikbaar (SPMSD)	Levend verzwakt vaccin op basis van vaccinia (koepokvirus) beschikbaar (NVI), vaccin op basis van weefselkweek in ontwikkeling
		Effectiviteit moet beoordeeld worden bovenop gangbare griepvaccinatie	Effectiviteit gebleken op populatieniveau, geen precieze vaccinwerkzaamheid bekend

Tabel 15b (vervolg)	Rota	Tbc (alle kinderen)	HSV-2
<i>Beoordeling</i>			
1. Gaat het om een ziekte die ernstig is voor individuen en die een omvangrijke groep treft?	Ja Naar schatting 67.000 infecties (95%BI 40.000-114.000), 2880 (1920-3520) ziekenhuisopnamen, ca. 1 sterfgeval per j. bij kinderen 0-4 j. ⁸	Ja In 2000 deden zich ongeveer 1400 gevallen van tuberculose, 625 ziekenhuisopnamen voor ⁷ ; het aantal genitale infecties wordt geschat op nieuwe gevallen was in 2005 afge-8700 per jaar ⁷ nomen tot 1157	Twijfelachtig; per jaar doen zich ongeveer 5 gevallen van neonatale herpes voor; de incidentie van genitale infecties wordt geschat op 1157
2. Staat vast dat gebruik van het vaccin tot een aanmerkelijke reductie van de ziektelast leidt?	In buitenlandse trials was de werkzaamheid tegen ernstige vormen van rotavirus-gastroenteritis hoog: 84,7% (GSK) resp. 98% (SPMSD), verschil wschl. groten-deels veroorzaakt door verschillende onderzoekspopulaties en verschillende afkapwaarde ernst-score; effectiviteit afhankelijk van serotype en tijd sinds vaccinatie, in tweede jaar na vaccinatie in orde van grootte van 60%	Zeer wisselend, vooral afhankelijk van specifieke vaccin; in buitenlandse trials was de effectiviteit tegen systemische vormen tuberculose hoog ($\pm 75\%$)	Vaccinkandidaten tot nog toe niet effectief of alleen werkzaam bij personen die geen antistoffen hadden tegen HSV-1 (40% van de populatie)
3. Doen eventuele bijwerkingen belangrijke afbreuk aan de te behalen gezondheidswinst?	Nee, de bijwerkingen zijn i.h.a. lokaal en voorbijgaand, de frequentie is laag	Geen registratie, lokale reacties, infecties regionale lymfklier-zwelling, vooral bij onjuiste (niet-intracutane) injectie, frequentie waarschijnlijk laag	Nog niet te bepalen
4. Staat de last die een individu ondervindt door de afzonderlijke vaccinatie in redelijke verhouding tot de te behalen gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel?	Niet zeker: de gezondheidsbatens bij gebruik in NL staan niet vast	Nee, weliswaar gaat het om een eenmalige injectie, maar het vaccin is niet effectief tegen longtuberculose	Nog niet te bepalen

HepA	CMV	Pn (ouderen)	Pokken
Nee, hepatitis A bij kinderen verloopt meestal ongecompliceerd Incidentie 2 à 3/100.000 p.j.: ca. 400 ziektegevallen, vnl. onder kinderen van Turkse en Marokkaanse ouders, gem. leeftijd van patiënten stijgt (mannen 23 j., vrouwen 25,4 j. in 2002); slechts 10% van personen jonger dan 35 j. is beschermd door natuurlijke verworven immuniteit⁷ In buitenlandse trials was de werkzaamheid van het vaccin hoog (bijna 100%); het is onwaarschijnlijk dat de incidentie van hepatitis A in Nederland door algemene vaccinatie aanmerkelijk verlaagd zal kunnen worden	Er zijn alleen gegevens over de incidentie van congenitale CMV-infectie buiten de Randstad: 0,9 per 1000 in 1998-2000¹³²; als deze incidentie zou gelden voor heel Nederland, doen zich naar schatting 20-40 symptomatische gevallen per jaar voor Nog niet te bepalen	Ja, pneumokokkeninfecties bij ouderen kunnen ernstig zijn en fataal verlopen; precieze schattingen van de ziektelast in Nederland zijn echter niet precies bekend; in 2005 waren er 2100 gevallen van ziekenhuisopname i.v.m. bewezen pneumokokkenpneumonie, waarvan ca. 65% bij 65+-ers, en 65 gevallen van meningitis in deze leeftijdsgroep; andere schattingen zijn echter veel hoger: 65.000 pneumonieën, 23.000 ziekenhuisopnamen en 10.000 sterfgevallen p.j.¹⁴⁶ De Gezondheidsraad oordeelde in 2003 dat effectiviteit bovenop griepvaccinatie niet is aangetoond; inmiddels is nieuw onderzoek gepubliceerd, waaruit de suggestie naar voren komt dat vaccinatie mogelijk wel effectief is	Pokken zijn uitgebannen, maar zouden als biowapen kunnen worden ingezet, met potentieel ernstige gevolgen voor individu en samenleving Effectiviteit gebleken op populatieniveau, geen precieze vaccinwerkzaamheid bekend
Nee, de bijwerkingen zijn i.h.a. lokaal en voorbijgaand, de frequentie is laag	Nog niet te bepalen	Nee, de bijwerkingen zijn i.h.a. lokaal en voorbijgaand, de frequentie is laag	Ernstige bijwerkingen komen tamelijk frequent voor
Algemene vaccinatie dient vooral de bescherming van volwassenen en niet de kinderen die gevaccineerd worden; onwaarschijnlijk dat de incidentie door algemene vaccinatie aanmerkelijk verlaagd zal kunnen worden	Nog niet te bepalen; effectiviteit staat niet vast	Belasting eenmalige injectie beperkt, maar effectiviteit staat niet vast	Alleen onder zeer speciale omstandigheden (bioterrorisme)

Tabel 15b (vervolg)	Rata	Tbc (alle kinderen)	HSV-2
5. Staat de last die een individu ondervindt door het totale vaccinatieprogramma in redelijke verhouding tot de te behalen gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel?	Niet zeker: weliswaar is er geen conflict met andere vaccinaties in het programma, maar de gezondheidsbaten bij gebruik in NL staan nog niet vast	Nee, weliswaar is er geen conflict met andere vaccinaties in het programma, maar het vaccin is niet effectief tegen longtuberculose	Nog niet te bepalen
6. Is de verhouding tussen kosten en gezondheidswinst gunstig in vergelijking met die van andere mogelijkheden om door vaccinatie of preventie de ziektelast te verminderen?	Op dit moment wordt een kosten-effectiviteitsanalyse uitgevoerd door het RIVM	Nee, gezien onvoldoende effectiviteit	Nog niet te bepalen
7. Wordt met de keuze voor deze vaccinatie op dit moment een (potentieel) urgent volksgezondheidsbe-lang gediend?	Nog niet te bepalen	Nee, risicogroepen voor tuberculose vooral onder asielzoekers en migranten, die niet bereikbaar zijn via vaccinatie van kinderen; onder volwassenen meestal longtuberculose waartegen BCG weinig effectief is	Nee, de ziektelast in bevolking is betrekkelijk gering

Advies

Gezien de potentieel te behalen gezondheidswinst beoordeelt de commissie vaccinatie tegen diarree door rotavirus als een belangrijke ontwikkeling; mede op basis van de resultaten van genoemde kosteneffectiviteitsanalyse zal de Gezondheidsraad adviseren over opname in het RVP; de commissie adviseert onderzoek te laten doen naar de vraag welke virusserotypen in Nederland circuleren

De commissie adviseert geen vaccinatie tegen tuberculose toe te passen in de algemene bevolking

De vaccinatie dient te worden herbeoordeeld wanneer zich relevante ontwikkelingen voordoen, maar in ieder geval over 5 j.

HepA	CMV	Pn (ouderen)	Pokken
Nee, weliswaar is er geen conflict met andere vaccinaties in het programma, maar het is onwaarschijnlijk dat de incidentie door algemene vaccinatie aanmerkelijk verlaagd zal kunnen worden	Nog niet te bepalen	Weliswaar is er geen conflict met andere vaccinaties in het omstandigheden (bioterrorisme) maar effectiviteit staat niet vast	Alleen onder zeer speciale omstandigheden (bioterrorisme)
Nee, het is onwaarschijnlijk dat de incidentie van hepatitis A in Nederland door algemene vaccinatie aanmerkelijk verlaagd zal kunnen worden; gerichte vaccinatie van kinderen van ouders uit risicoland is mogelijk wel doelmatig	Nog niet te bepalen	Onbekend, effectiviteit staat niet vast	Onbekend, maar gezien hoge frequentie van bijwerkingen waarschijnlijk ongunstig
Nee, hepatitis A verloopt bij jonge kinderen doorgaans als een onschuldige infectieziekte; door afname van het aantal infecties met hepatitis A-virus in de algemene bevolking hebben steeds minder mensen een natuurlijk verworven afweer; vooral volwassenen lopen daardoor een risico op symptomatische infectie, maar precieze gegevens over de incidentie van ziekte en complicaties ontbreken; de incidentie van infecties is door vaccinatie waarschijnlijk niet verder te verlagen	Nog niet te bepalen	Nee, de effectiviteit van vaccinatie tegen pneumokokken is belangrijk als crisisinterventie in het geval van een bioterroristische aanslag; daarbij zal gebruik gemaakt dienen te worden van ringvaccinatie; algemene vaccinatie met het huidige vaccin is, gezien de bijwerkingen, in het algemeen geen optie; een nieuw vaccin met minder bijwerkingen zou de voorkeur verdienen	Nee, vaccinatie tegen pokken is belangrijk als crisisinterventie in het geval van een bioterroristische aanslag; daarbij zal gebruik gemaakt dienen te worden van ringvaccinatie; algemene vaccinatie met het huidige vaccin is, gezien de bijwerkingen, in het algemeen geen optie; een nieuw vaccin met minder bijwerkingen zou de voorkeur verdienen
De commissie ziet algemene vaccinatie op de kindertijd niet als een optie; mogelijk is dat wel het geval voor vaccinatie van kinderen van wie een of beide ouders afkomstig zijn uit een land waar hepatitis A veel voorkomt ¹³¹ ; zij adviseert het risico op complicaties bij infectie te onderzoeken; tevens adviseert zij om de kosteneffectiviteit van gerichte vaccinatie van kinderen van wie een of beide ouders afkomstig is uit een land waar hepatitis A veel voorkomt te onderzoeken; op basis van de resultaten van deze onderzoeken zal de Gezondheidsraad kunnen adviseren over algemene vaccinatie en over gerichte vaccinatie van een subpopulatie	Nadere epidemiologische gegevens verzamelen over ziektelast, met name in de Randstad; daarna herbeoordelen	Op dit moment niet toepassen; <i>update</i> maken van de systematische review naar effectiviteit uit 2003, dan herbeoordelen; onderzoek naar de effectiviteit van een geconjugerd vaccin volgen	Niet in reguliere programma; zo nodig toepassen als crisisinterventie

Tabel 15c Toetsing van kandidaatvaccinaties aan criteria voor opname van vaccinaties in publieke programma's (Algemene

Vaccinatie tegen	HIV-infectie en aids	Maag-darmzweren en maagkanker door <i>Helicobacter pylori</i>	<i>Pelvic inflammatory disease</i> door <i>Chlamydia trachomatis</i>	Gonorroë
bij Vaccinatie-schema('s)	Alle kinderen Nog niet te bepalen	Alle kinderen Nog niet te bepalen	Alle kinderen Nog niet te bepalen	Alle kinderen Nog niet te bepalen
<i>Achtergrond</i>				
Ziektebeeld(en)	Opportunistische infecties en kwaadaardige aandoeningen	Chronische maag-vliesontsteking, vaak asymptomatisch, soms met dyspepsie; in 15-20% chronisch-recidiverende zweren van maag en darm; in 1-2% uiteindelijk adenocarcinoom van de maag	Ontsteking van baarmoeder en/of urinebuis, vaak (tot ¼) asymptomatisch, anders pijn bij het plassen en (verhoogde) afscheiding (mannen en vrouwen), tussentijds bloedverlies (vrouwen); bij vrouwen in 15-40% <i>pelvic inflammatory disease</i> (PID) en buikpijn, buitenbaarmoederlijke zwangerschap of onvruchtbaarheid	Asymptomatisch bij 30-60% van de vrouwen en 5% van de mannen; pijn bij het plassen en (verhoogde) afscheiding (mannen en vrouwen), tussentijds bloedverlies (vrouwen); complicaties: <i>pelvic inflammatory disease</i> (PID) en buikpijn, buitenbaarmoederlijke zwangerschap of onvruchtbaarheid
Doel vaccinatie	Preventie infectie, of preventie complicaties (therapeutisch vaccin)	Preventie chronische gastritis, maagzweren en maagkanker	Preventie ziekte en complicaties (onvruchtbaarheid, chronische buikpijn en buitenbaarmoederlijke zwangerschap) door infectie met <i>Chlamydia t.</i>	Preventie ziekte en complicaties (onvruchtbaarheid, chronische buikpijn en buitenbaarmoederlijke zwangerschap) door gonorroë
Wijze van overdracht	Seksueel, bloed-bloedcontact, moeder op kind	Speeksel, direct oraal contact?	Seksueel, moeder op kind	Seksueel
Type vaccin en stadium ontwikkeling (producent)	Vaccinontwikkeling problematisch doordat het virus de afweer van binnen uit ontregelt; met gangbare benaderingen is het tot nog toe niet gelukt een veilig en effectief vaccin te ontwikkelen; vac-cinkandidaten op basis van levend verzwakt virus meest belovend, maar veiligheidsrisico; levend verzwakt virus dat afhankelijk is van externe factor (bijv. doxycycline) vormt misschien mogelijkheid	Grote genetische heterogeniteit belemmert vaccinontwikkeling; vaccin bestaande uit urease met choleratoxine als adjuvans werkzaam in dierexperimenten; vaccin zou volgens IoM ontwikkelt kunnen worden binnen 7 j.	Drie problemen bemoeilijken vaccinontwikkeling: ontbreken goed diemodel; symptomen van <i>Ct</i> -infectie voor een belangrijk deel veroorzaakt door de immunologische reactie op infectie, het zal moeilijk zijn deze effecten met vaccinatie te omzeilen; <i>Ct</i> kan niet genetisch gemanipuleerd worden; vaccin daarom niet verwacht voor 2015	Vaccin mogelijk beschikbaar 15 jaar na 2000 (IoM)

bronnen: Eerdere adviezen Gezondheidsraad en literatuurverwijzingen: ^{1,7,8,19,123,142}).

Hepatitis C	Groep A hemolytische streptokokken	Infectie van ongeboren en pasgeborenen kinderen met groep B hemolytische streptokokken	Lyme-ziekte
Alle kinderen	Nog niet te bepalen	Alle vrouwen met kinderwens	Alle kinderen
Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen	Drie doses: 0, 1 en 12 mnd
Leveraandoeningen, geelzucht, op termijn mogelijk cirrose, leverfalen en leverkanker	GAHS veroorzaken een breed spectrum van ongecompliceerde keelontsteking en huidinfecties tot levensbedreigende longontsteking, sepsis, necrotiserende fasciitis en <i>toxic shock syndrome</i> ; daarnaast acuut reuma en glomerulonefritis	Sepsis, infecties van weke delen, urineweginfectie, longontsteking; bij infectie van de vliezen vroeggeboorte, bij infectie van het kind tijdens de bevalling sepsis en meningitis en restverschijnselen	Karakteristiek symptoom is erythema migrans (EM), een langzaam uitbreidende rode huidafwijking rondom de plaats van een tekenbeet als bewijs van infectie met <i>Borrelia burgdorferi</i> ; indien dan niet behandeld met antibiotica kan een gedissemineerde infectie met aandoeningen van zenuwstelsel, huid, gewrichten en hart ontstaan
Preventie hepatitis C en complicaties (levercirrose en -kanker)	Nog niet te bepalen	Preventie infectie pasgeborenen	Preventie Lyme-ziekte
Bloed-bloedcontact	Respiratoir	Respiratoir, moeder op kind	Door tekenbeten
Genetische en antigene diversiteit bemoeilijkt vaccinontwikkeling; vaccin niet verwacht voor 2015	Vaccinontwikkeling wordt bemoeilijkt door beperkt begrip van de immunologie en de pathogenese van GAHS-ziekte en kruisreacties tussen streptokokkenantigenen en menselijk weefsel (hart, nier, kraakbeen en basale ganglia); het Institute of Medicine (VS) schat dat ontwikkeling van een vaccin zo'n 15 j. zal vergen	Een vaccin ontbreekt vooralsnog; het Institute of Medicine (VS) schat dat een geconjugeerd polysaccharidenvaccin in principe ontwikkeld zou kunnen worden binnen een periode van 7 j.	In 1998 werd in de VS een vaccin op basis van sterk gezuiverd recombinant buitenste oppervlakte-antigeen A (OspA) (LYMERix, GSK) toegelaten; dat vaccin blokkeert de overdracht door geïnfecteerde teken; het werd in 2002 door de fabrikant van de markt gehaald

Tabel 15c (vervolg)	HIV	Hp	Ct	Go
Specifieke problematiek		Vaccinatie grijpt in op zeer lang bestaand evolutionair evenwicht; onduidelijk wat effect zal zijn op refluxoesofagitis en slokdarmkanker	Seksueel overdraagbare aandoeningen als gonorroe en infectie met <i>Chlamydia trachomatis</i> kunnen HIV-infectie faciliteren	Seksueel overdraagbare aandoeningen als gonorroe en infectie met <i>Chlamydia trachomatis</i> kunnen HIV-infectie faciliteren
<i>Beoordeling</i>				
1. Gaat het om een ziekte die ernstig is voor individuen en die een omvangrijke groep treft?	Ja, infectie met HIV-1 is de oorzaak van veel sterfte wereldwijd	Ja, infectie met <i>Helicobacter pylori</i> is medeveroorzaker van circa 2000 gevallen van maagkanker en 50.000 maag-darmzweren per jaar; de aandoening komt relatief veel voor onder niet-Westerse allochtonen; de incidentie neemt de laatste jaren af	Ja, infectie met <i>Chlamydia trachomatis</i> (CT) is een belangrijke oorzaak van ernstige buikklachten en onvruchtbaarheid bij vrouwen; naar schatting 60.000 infecties per j.	Ja, gonorroe is een oorzaak van ernstige buikklachten en onvruchtbaarheid bij vrouwen; aangiften ongeveer 10 per 100.000 per j., onderdiagnostiek en onderrapportage tenminste 50%
2. Staat vast dat gebruik van het vaccin tot een aanmerkelijke reductie van de ziektelast leidt?	Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen
3. Doen eventuele bijwerkingen belangrijke afbreuk aan de te behalen gezondheidswinst?	Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen

HepC	GAHS	GBHS	Lyme
Ja, hepatitis C is een oorzaak van leveraandoeningen en geel-zucht met op termijn mogelijk cirrose, leverfalen en leverkan-ker; de verspreiding van infec-ties is verbonden met specifieke risicofactoren; de incidentie is sterk gedaald door screening van bloed op HCV	Nog niet te bepalen; GAHS kunnen ernstige en levens-bedreigende ziektebeelden veroorzaken, maar er zijn alleen beperkte gegevens over de ziek-telast in de Nederlandse bevol-king, gekoppeld aan laboratoriumsveillance ¹³³	Ja, infectie van een aanstaande moeder met GBHS is een belangrijke oorzaak van vroeg-geboorte, en van sepsis, menin-git en restverschijnselen bij het pasgeboren kind; de inci-dentie van voor onderrappor-tage gecorrigeerde GBHS-sepsis binnen 7 dagen na de geboorte is door Trijbels e.a. voor 1997-1998 geschat op 1,8 per 1000 levendgeborenen (0,54 zeker en 1,3 waarschijn-lijk); de gecorrigeerde inciden-tie van meningitis werd geschat op 0,14 per 1000; na invoering van preventieve richtlijnen daalde de incidentie van zekere sepsis tot 0,36 per 1000 in 1999-2001; de case fatality rate veranderde niet duidelijk en bedroeg 7% voor zekere GBHS-sepsis (1997-2001); ook de incidentie van meningitis door GBHS bleef met 0,16 per 1000 levendgeborenen (1997-2001) ongeveer gelijk ¹⁴⁷	Nee, weliswaar kan Lyme-ziekte, indien onbehandeld, zeer ernstig zijn; het voorko-men ervan is echter sterk gebonden aan risicofactoren en risicogebieden; naar schatting deden zich in 2005 17000 gevallen van erythema migrans en 435 ziekenhuisopnamen i.v.m. Lyme-ziekte voor ¹⁴⁸
Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen	Het Amerikaanse vaccin bleek een werkzaamheid te hebben van 80% tegen Lyme-ziekte; vanwege grotere diversiteit aan Borrelia-species wordt in NL een geringere effectiviteit ver-wacht
Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen	In de VS vermoedden artsen en patiënten een verband tussen vaccinatie en gewrichtspijn en -zwellen; gepland onderzoek van de Federal Drug Agency vond geen doorgang nadat de fabrikant het vaccin terugtrok

Tabel 15c (vervolg)	HIV	Hp	Ct	Go
4. Staat de last die een individu ondervindt door de afzonderlijke vaccinatie in redelijke verhouding tot de te behalen gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel?	Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen
5. Staat de last die een individu ondervindt door het totale vaccinatieprogramma in redelijke verhouding tot de te behalen gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel?	Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen
6. Is de verhouding tussen kosten en gezondheidswinst gunstig in vergelijking met die van andere mogelijkheden om door vaccinatie of preventie de ziektelast te verminderen?	Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen
7. Wordt met de keuze voor deze vaccinatie op dit moment een (potentieel) urgent volksgezondheidsbelang gediend?	Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen

HepC	GAHS	GBHS	Lyme
Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen	Niet te bepalen
Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen	Niet te bepalen
Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen	Vaccinatie is vooralsnog niet mogelijk; volgens de huidige preventieve richtlijnen worden profylactisch antibiotica gegeven als een eerder kind van de moeder GBHS-ziekte heeft gehad, of als bekend is dat de moeder veel GBHS bij zich draagt; screening van aanstaande moeders op draagerschap, zo nodig gevolgd door antibiotische profylaxe, is nu al mogelijk en vormt een mogelijk alternatief voor vaccinatie	Niet te bepalen
Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen	Nog niet te bepalen	Nee, vaccinatie in de algemene bevolking verdient geen aanbeveling

Tabel 15c (vervolg)	HIV	Hp	Ct	Go
<i>Advies</i>	Gezien de potentieel te behalen gezondheidswinst beoordeelt de commissie de ontwikkeling van een vaccin als belangrijk, ook voor Nederland; zij beveelt aan het Vaccinonderzoek te stimuleren; herbeoordelen wanneer zich relevante ontwikkelingen voordoen, maar in ieder geval over 2 à 3 j.	Het is onduidelijk hoe eventuele vaccinatie in zou grijpen in de zuurhuishouding in maag en slokdarm; antibiotische therapie bij klachten vol- doet; herbeoordelen wan- neer zich relevante ontwikkelingen voordoen, maar in ieder geval over 5 j.	Gezien de potentieel te behalen gezondheidswinst beoordeelt de commissie de ontwikkeling van een vaccin als belangrijk, maar dat wordt niet verwacht voor 2015; herbeoordelen wanneer zich relevante ontwikkelingen voordoen, maar in ieder geval over 5 j.	Gezien de potentieel te behalen gezondheidswinst beoordeelt de commissie de ontwikkeling van een vaccin als belangrijk, maar dat is vooralsnog niet beschikbaar; herbe- oordelen wanneer zich relevante ontwikkelingen voordoen, maar in ieder geval over 5 j.

HepC	GAHS	GBHS	Lyme
Algemene vaccinatie is niet aangewezen; herbeoordelen wanneer zich relevante ontwikkelingen voordoen, maar in ieder geval over 5 j.	De commissie adviseert de ziektelast door GAHS-infecties nader te onderzoeken; daarna herbeoordelen	De commissie adviseert het belang van eventuele vaccinatie te onderzoeken door middel van modellering; daarna herbeoordelen	De commissie adviseert geen vaccinatie tegen Lyme-ziekte toe te passen in de algemene bevolking

